

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Remisión de diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo tras cirugía
bariátrica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María José de la Cruz Fernández

Directores

Miguel Ángel Rubio Herrera
Alfonso Luis Calle Pascual

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.



**REMISIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
A LARGO PLAZO TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por

María José de la Cruz Fernández

Directores de Tesis:

Prof. Dr. Miguel Ángel Rubio Herrera

Prof. Dr. Alfonso L. Calle Pascual

A Juan y a nuestra hija Fátima

A mis padres

A mis hermanos

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Miguel Ángel Rubio, por toda su dedicación, su ayuda, su paciencia conmigo, su buena disposición siempre y su buen criterio para orientarme con esta tesis; sin él no lo habría conseguido.

A la Dra. Ana Ramos-Levi, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico.

Al Dr. Alfonso Calle Pascual, por enseñarme tanto sobre diabetes y sobre el trato a los pacientes. A todo el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos, especialmente a la Dra. Paz de Miguel, a la Dra. Pilar Matía, al Dr. Ángel Díaz y a la Dra. Natalia Pérez-Ferre; por todo lo que me habéis enseñado y por el cariño con el que me habéis tratado siempre.

A la Dra. Clotilde Vázquez y a todo el Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Fundación Jiménez Díaz, por ser un gran equipo y seguir mirando hacia delante en todo momento. A la Dra. Adela Rovira, por su ejemplo como médico y como persona.

A la Dra. Alicia Estrella, gran amiga y compañera de fatigas, por estar siempre ahí y por su ayuda y sus ánimos con este proyecto.

A la Dra. Alicia Valverde, por ser un modelo de trabajo y constancia, por su ayuda.

A Eva de Diego, por su apoyo constante, su ilusión y sus ganas contagiosas de seguir aprendiendo.

A Mari Carmen y Juan, por su ayuda, especialmente en la recta final.

A mis padres, por todo su cariño, sus consejos, su apoyo en todo momento, por ser grandes ejemplos de cómo vivir siempre con ilusión.

A mis hermanos, por sus ánimos y por todos los agradables ratos juntos.

A Juan, por todo lo compartido, por estar siempre a mi lado, por quererme así.

A nuestra chiquitina Fátima, por ser una gran razón para vivir y querer ser mejor.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	V
ÍNDICE GENERAL	VII
ABREVIATURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS.....	XV
ÍNDICE DE FIGURAS	XVII
SUMMARY	XXI
Introduction	XXI
Thesis statements and hypotheses	XXII
Material and methods	XXIII
Results	XXIV
Discusion	XXV
Conclusions	XXVI
1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 La obesidad y su impacto en la salud	2
1.1.1 Definición de obesidad.....	2
1.1.2 Epidemiología de la obesidad.....	3
1.1.3 Comorbilidades asociadas a la obesidad / Riesgo y mortalidad cardiovascular.....	4
1.1.4 Dificultades en el tratamiento médico de la obesidad / dificultad para conseguir pérdidas mantenidas de peso.....	7
1.2 Relación de la obesidad en la patogénesis de la diabetes	8
1.2.1 Obesidad y Resistencia a la insulina – Papel del adipocito.....	8
1.2.2 Homeostasis normal de la glucosa. Cambios con la resistencia a insulina	

1.2.3	Adaptación de la función beta pancreática a la resistencia a insulina	17
1.2.4	Mecanismos patogénicos de la diabetes tipo 2	22
1.2.5	Efectos de la pérdida de peso	24
1.3	Diabetes mellitus.....	25
1.3.1	Definición de diabetes mellitus. La diabetes mellitus tipo 2.....	25
1.3.2	Epidemiología de la diabetes	26
1.3.3	Diagnóstico de diabetes mellitus	27
1.3.4	Comorbilidades – complicaciones. Mortalidad en DM.....	29
1.3.5	Tratamiento médico de la DM2.....	32
1.4	Cirugía bariátrica / cirugía metabólica.....	33
1.4.1	Indicaciones de la cirugía bariátrica	34
1.4.2	Técnicas de cirugía bariátrica	35
1.4.3	Tendencia de las diferentes técnicas de cirugía bariátrica.....	45
1.4.4	Resultados de la cirugía bariátrica. Cirugía metabólica	46
1.4.5	Cirugía metabólica.....	49
1.4.6	Cirugía en IMC < 35.....	50
1.5	Diabetes mellitus y cirugía bariátrica/metabólica.....	53
1.5.1	Remisión de la diabetes con cirugía metabólica. Definición de remisión	53
1.5.2	Resultados de las diferentes técnicas quirúrgicas.....	55
1.5.3	Remisión de diabetes a largo plazo	64
1.5.4	Mecanismos de remisión de DM2 tras cirugía bariátrica	65
1.5.5	Factores asociados a la remisión. Factores predictores	70
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75
2.1	HIPÓTESIS	76
2.2	OBJETIVOS	76
3	MATERIAL Y MÉTODOS	79
3.1	Diseño del estudio.....	80

3.1.1	Población de estudio	80
3.1.2	Consideraciones éticas.....	81
3.1.3	Recogida de la información.....	81
3.2	Características de los pacientes.....	81
3.2.1	Variables observadas:	82
3.2.2	Variables calculadas:	83
3.2.3	Métodos de determinación analítica	84
3.3	Definiciones	85
3.3.1	Definición de remisión de diabetes mellitus.....	85
3.3.2	Procedimientos quirúrgicos.	87
3.4	Métodos estadísticos	88
3.4.1	Descripción de la población de estudio.	88
3.4.2	Métodos para la comparación de variables	88
3.4.3	Nivel de significación	89
4	RESULTADOS	91
4.1	Criterios de inclusión. Selección de pacientes	92
4.2	Estudio descriptivo. Características basales (demográficas, antropométricas, clínicas y analíticas).....	95
4.2.1	Características basales según el tipo de cirugía.....	96
4.3	Estudio descriptivo durante el seguimiento	98
4.3.1	Evolución de la pérdida de peso	98
4.3.2	Evolución de parámetros analíticos: control glucémico.....	100
4.3.3	Evolución de parámetros analíticos: perfil lipídico	102
4.4	Estudio de la remisión.....	103
4.4.1	Remisión de la muestra total	104
4.4.2	Remisión en función del sexo.....	105
4.4.3	Remisión en función del tipo de cirugía	108

4.4.4	Remisión en función del tratamiento antidiabético prequirúrgico	109
4.5	Evaluación de la remisión	113
4.5.1	Asociación entre remisión y tiempo de evolución de la diabetes.....	115
4.5.2	Asociación entre remisión y tratamiento previo de la diabetes	116
4.5.3	Asociación entre remisión y peso preoperatorio	117
4.5.4	Asociación entre remisión y HbA1c.....	117
4.5.5	Asociación entre remisión y glucemia plasmática en ayunas.....	118
4.5.6	Asociación entre remisión y Péptido C	119
4.6	Control glucémico.....	119
5	DISCUSIÓN.....	121
5.1	Evolución del peso tras cirugía bariátrica. Recuperación del peso.....	122
5.2	Control glucémico.....	123
5.3	Remisión de diabetes tras cirugía bariátrica	124
5.4	Factores asociados con la remisión.....	127
5.5	Limitaciones del estudio y futuras investigaciones	128
6	CONCLUSIONES.....	131
	BIBLIOGRAFÍA	133

ABREVIATURAS

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADA: American Diabetes Association

ADOs: Antidiabéticos orales

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease— Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

AGL: Ácidos grasos libres

ATC: Ácido tricarboxílico

AP-1: Proteína activadora 1

BGA: Banda gástrica ajustable

BPG: Bypass gástrico

CB: Cirugía bariátrica

CC: Circunferencia de cintura

CD: Cruce duodenal

DBP: Derivación bilio-pancreática

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry

DL: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

FGF 19: Factor de crecimiento fibroblástico 19

FXR: Farnesoid X receptor

GIP: Glucose-dependent insulintropic peptide

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

GVA: Gastroplastia vertical anillada

GVB: Gastroplastia vertical bandeada

Hb A1c: Hemoglobina glicosilada

HOMA: Homeostasis model assessment

HPLC: High-performance liquid chromatography (Cromatografía líquida de alta resolución)

HTA: Hipertensión arterial

IDF: International Diabetes Federation

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de masa corporal

IRS: Insulin-receptor substrate proteins

JNK: Jun N-terminal quinasa

LADA: Late-autoimmune diabetes of the adult

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1

MODY: Maturity onset diabetes of the young

OMS: Organización Mundial de la Salud

NF- κ B: Factor nuclear κ B)

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

NO: Óxido nítrico

NOS: Sintasa de óxido nítrico

PCR: Proteína C reactiva

PDH: Piruvato-deshidrogenasa

PFK: Fosfofructokinasa

PI3-kinasa: Fosfatidilinositol-3-kinasa

PKB: Proteín-kinasa B

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor

PPP: Porcentaje de pérdida de peso

PSP: Porcentaje de sobrepeso perdido

SADI-S: Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (Bypass duodeno-ileal en anastomosis única con gastrectomía vertical)

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

SECO: Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SGLT-1: Sodium-glucose cotransporter 1

SGLT-2: Sodium-glucose cotransporter 2

SNC: Sistema nervioso central

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

TGR5: G protein-coupled bile acid receptor

TLR: Toll-like receptors

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1: Clasificación del peso según valor del IMC.....	2
Tabla 1.2: Datos del estudio ENRICA sobre prevalencia de obesidad en España....	4
Tabla 1.3: Comorbilidades asociadas al exceso de peso (SEEDO 2007).....	5
Tabla 1.4: Criterios de intervención terapéutica en función del IMC.....	7
Tabla 1.5: Criterios diagnósticos de diabetes.....	28
Tabla 1.6: Situaciones de riesgo aumentado de desarrollar diabetes.....	29
Tabla 1.7: Resumen de las recomendaciones de control glucémico, de TA y lípidos (ADA 2015).....	31
Tabla 1.8: Criterios de selección de pacientes candidatos a cirugía bariátrica.....	34
Tabla 1.9: Técnicas quirúrgicas de cirugía bariátrica más habituales.....	35
Tabla 1.10: Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) según las técnicas quirúrgicas	47
Tabla 1.11: Mejoría en el control glucémico tras cirugía bariátrica.....	48
Tabla 1.12: Criterios de remisión de diabetes según la ADA.....	54
Tabla 1.13: Criterios de remisión/optimización del estado metabólico y de mejoría significativa (IDF).....	55
Tabla 1.14: Remisión de diabetes de las diferentes técnicas quirúrgicas, según metaanálisis de Buchwald <i>et al.</i>	56
Tabla 1.15: Remisión de diabetes en estudios que comparan dos técnicas quirúrgicas.....	57
Tabla 1.16: Resultados de remisión de diabetes de estudios retrospectivos, según criterios de la ADA.....	58
Tabla 1.17: Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan tratamiento quirúrgico y tratamiento convencional.....	62
Tabla 1.18: Remisión de diabetes a 2 y 15 años e incidencia de complicaciones micro y macrovasculares en el estudio <i>Swedish Obese Subjects (SOS)</i>	64
Tabla 1.19: Puntuación de parámetros preoperatorios para predecir la probabilidad de remisión de diabetes tras BPG (<i>DiaRem</i>).....	73
Tabla 3.1: Método de laboratorio y valores de referencia para las variables analíticas estudiadas.....	84
Tabla 3.2: Definiciones de remisión de diabetes (ADA).....	86

Tabla 3.3: Criterios de remisión basados en los valores de Hb A1c diagnósticos de diabetes.....	87
Tabla 4.1: Características preoperatorias de los 242 pacientes incluidos en el estudio.....	96
Tabla 4.2: Características preoperatorias de los pacientes según el tipo de cirugía....	98
Tabla 4.3: Evolución postquirúrgica del peso, según la técnica quirúrgica.....	99
Tabla 4.4: Evolución postquirúrgica de los parámetros analíticos relacionados con el control glucémico, según la técnica quirúrgica.....	101
Tabla 4.5: Evolución postquirúrgica de los parámetros analíticos relacionados con el perfil lipídico, según la técnica quirúrgica.....	102
Tabla 4.6: Comparación de la remisión según los diferentes criterios.....	104
Tabla 4.7: Comparación entre los criterios más estrictos de remisión en función del sexo.....	106
Tabla 4.8: Comparación entre los criterios menos estrictos de remisión en función del sexo.....	107
Tabla 4.9: Comparación entre los criterios más estrictos de remisión en función del tipo de cirugía.....	108
Tabla 4.10: Comparación entre los criterios menos estrictos de remisión en función del tipo de cirugía.....	109
Tabla 4.11: Comparación entre los criterios más estrictos de remisión en función del tratamiento antidiabético prequirúrgico.....	110
Tabla 4.12: Comparación entre los criterios menos estrictos de remisión en función del tratamiento antidiabético prequirúrgico.....	112
Tabla 4.13: Diferentes categorías de remisión a lo largo de los 5 años, según los distintos criterios de remisión.....	114
Tabla 4.14: Comparaciones entre parámetros clínicos y analíticos prequirúrgicos en el estudio de remitores a los 5 años.....	115
Tabla 4.15: Porcentaje de pacientes con HbA1c inferior a 7% e inferior a 6,5%.....	123

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Relación de la obesidad visceral con la resistencia a la insulina, liberación de citoquinas proinflamatorias y de riesgo vascular.....	9
Figura 1.2: Polarización de los macrófagos circundantes a los adipocitos pasando de un estado anti-inflamatorio (M2) a uno pro-inflamatorio (M1).....	11
Figura 1.3: Acción de la insulina en situación de ayuno (“FASTING”) y postprandial (“FED”) en condiciones normales y en diabetes tipo 2.....	17
Figura 1.4: Relación entre sensibilidad a la insulina y secreción de insulina.....	18
Figura 1.5: Relación entre sensibilidad a la insulina y secreción de insulina, y cómo se modifica cuando existe intolerancia hidrocarbonada (IGT) o diabetes tipo 2 (T2DM).....	19
Figura 1.6: Disfunción progresiva de las células beta, en relación con el deterioro de la tolerancia a la glucosa (incluso en fases previas a la aparición de hiperglucemia).....	20
Figura 1.7: Deterioro en la función de la célula beta en dos fases.....	21
Figura 1.8: Interacción entre genes y ambiente en individuos que mantienen tolerancia normal a la glucosa y los que desarrollan diabetes tipo 2.....	22
Figura.1.9: Mecanismos implicados en la patogénesis y progresión de la diabetes mellitus tipo 2.....	24
Figura 1.10: Esquema de escalonamiento terapéutico propuesto por la ADA y EASD.....	33
Figura 1.11: Representación esquemática de la gastroplastia vertical bandeada.....	36
Figura 1.12: Representación esquemática de la gastroplastia vertical anillada.....	37
Figura 1.13: Representación esquemática de la banda gástrica ajustable.....	38
Figura 1.14: Representación esquemática de la gastrectomía vertical.....	39
Figura 1.15: Representación esquemática del bypass gástrico.....	40
Figura 1.16: Representación esquemática del bypass gástrico según técnica de Torres y Oca.....	41
Figura 1.17: Representación esquemática de bypass gástrico según técnica de Salmon.....	41

Figura 1.18: Representación esquemática de la derivación biliopancreática según la técnica de Scopinaro (izquierda) y según la técnica de Larrad (derecha).....	42
Figura 1.19: Representación esquemática del cruce duodenal.....	43
Figura 1.20: Representación esquemática de SADI-S.....	44
Figura 1.21: Tendencia en el porcentaje de cada técnica a nivel mundial (gráfico superior) y europeo (grafico inferior) entre 2003-2013.....	46
Figura 1.22: Mecanismos que intervienen en la pérdida de peso y el control glucémico tras el BPG.....	69
Figura 1.23: Mecanismos de remisión de la diabetes tras la cirugía bariátrica. BGYRL: bypass gástrico en «Y» de Roux laparoscópico; DBP: derivación biliopancreática; GTL: gastrectomía tubular laparoscópica.....	70
Figura 3.1: Número total de nuevas intervenciones de cirugía bariátrica entre 1998 y 2011.....	80
Figura 4.1: Relación entre el número de intervenciones de cirugía bariátrica al año, especificando el número de pacientes con diabetes.....	92
Figura 4.2: Flujo de selección de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento farmacológico intervenidos de cirugía bariátrica entre 1998 y 2011.....	93
Figura 4.3: Flujo de pacientes durante el seguimiento.....	95
Figura 4.4: Distribución de los tipos de intervenciones de cirugía bariátrica.....	97
Figura 4.5: Evolución del porcentaje de peso perdido durante 5 años en los 4 tipos de cirugía.....	100
Figura 4.6: Evolución del porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) durante 5 años en los 4 tipos de cirugía.....	100
Figura 4.7: Comparación de la remisión según los diferentes criterios para el total de la muestra estudiada.....	105
Figura 4.8: Comparación de tasas de remisión por sexos según criterios 1 y 2.....	106
Figura 4.9: Comparación de tasas de remisión por sexos según criterios 3 y 4.....	107
Figura 4.10: Tasas de remisión en función del tratamiento pre-cirugía y de acuerdo a los criterios más estrictos (ADA y de HbA1c).....	111
Figura 4.11: Tasas de remisión en función del tratamiento pre-cirugía y de acuerdo a los criterios menos estrictos (ADA y de HbA1c).....	113
Figura 4.12: Asociación entre remisión y tiempo de evolución de la diabetes.....	116

Figura 4.13: Asociación entre remisión y tratamiento previo de la diabetes.....	116
Figura 4.14: Asociación entre remisión y peso preoperatorio.....	117
Figura 4.15: Asociación entre remisión y HbA1c preoperatoria.....	118
Figura 4.16: Asociación entre remisión y glucemia plasmática en ayunas.....	118
Figura 4.17: Asociación entre remisión y Péptido C.....	119

SUMMARY

Introduction

Overweight and obesity have become a major health problem in developed countries. In 2014, according to WHO, the obesity rate has tripled since 1980's, with 900 million people over 18 years old with overweight of which 600 million (13%) are obese. In Spain there is a 22,9% prevalence of obesity ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) with a 1.8% of morbid obesity (MO) ($\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$). Moreover, obesity is responsible of 3,4 million deaths and 3,9% life-years lost. It is also a risk factor for developing diseases such as cancer, cardiovascular disease and diabetes mellitus.

Epidemiological studies have shown that obesity is a significant risk factor for type 2 diabetes mellitus. The free fatty acids derived from visceral adipose tissue impair insulin sensitivity and beta cell function (lipotoxicity), leading to metabolic syndrome and diabetes. Given the increasing prevalence of obesity worldwide, the epidemic of diabetes has become an even larger economic and social public health challenge. Long-term glycemic control of diabetes can halt the progression of the disease, prevent complications and reduce cardiovascular risks.

However, there are needs that are not addressed by intensified multifactorial interventions due to the need for continual monitoring and increasing doses over time, given the progressive nature of the disease, and most diabetic patients are unable to achieve adequate glucose control with medical therapy in the long term.

In contrast, bariatric surgery has been shown to induce the remission of diabetes or to reduce the need for medications with durable long-term results in morbidly obese patients, thereby providing a potentially cost-effective approach to treating type 2 diabetes mellitus.

Bariatric surgery (BS) is currently considered the most effective treatment option for morbid obesity, and is associated with 25-50%, lower long-term mortality rate, improves comorbidities and avoids further complications related to obesity. This surgical option is indicated in patients with a $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ or those with $\text{BMI} 35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ with comorbidities (including diabetes) in whom have failed medical therapy and without contraindications.

There are multiple types of surgical procedures available for bariatric surgery. These procedures can be classified as either restrictive or malabsorptive, based on their anatomical and physiological effects. Restrictive procedures are designed to reduce gastric volume, and include procedures such as vertical banded gastroplasty, laparoscopic gastric banding and laparoscopic sleeve gastrectomy. Other procedures are both restrictive and malabsorptive in that they are designed to both reduce gastric volume and decrease the amount of nutrients absorbed by bypassing part of the gastrointestinal tract. These include procedures such as the Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS). These procedures with a malabsorptive component result in more rapid weight loss than purely restrictive procedures but carry a higher risk of long-term nutritional deficiencies. Weight loss and diabetes remission are greater with these later techniques.

An important confounding factor in interpreting the efficacy of bariatric surgery in treating type 2 diabetes mellitus is the absence of a uniform definition of diabetes “remission” or “resolution,” and different criteria have been used in different studies. Remission has most often been defined as the withdrawal of all diabetes medications, in conjunction with a “normal” fasting plasma glucose concentration (ranging from <100 to <126 mg/dL), and/or a “normal” HbA1c (ranging from <6% to <7%). Obviously, differences in the definition of remission among studies will lead to differences in estimated remission rates. Nonetheless, remission of type 2 diabetes can only occur by improving the major metabolic defects involved in the pathogenesis of diabetes, namely insulin resistance and inadequate β -cell function.

Thesis statements and hypotheses

Obese patients with type 2 diabetes mellitus can achieve a significant and lasting loss of weight after bariatric surgery (BS) and remission of type 2 diabetes in a high percentage of cases. However, the duration of this remission over time is not yet well established, and there are data that suggest that the effects of the CB may not be permanent and there are recurrences of diabetes, with worsening glycemic control and / or need to add back hypoglycemic treatment.

Therefore, the hypothesis of this paper is that bariatric surgery is a very effective therapeutic strategy in the control of type 2 diabetes associated with obesity, inducing remission of type 2 diabetes in many cases, though such reference cannot be definitive

long term. The criteria used to define remission and clinical characteristics of patients, both preoperative and postoperative, can influence remission rates.

Statements:

1. Set the percentage of patients with diabetes undergoing bariatric surgery in a population belonging to a hospital area of the Community of Madrid to reach a certain degree of remission of type 2 diabetes in the short, medium and long term after surgery, according to the criteria of remission established.
2. Study sustained remission rates, relapse and no resolution of type 2 diabetes in the short, medium and long term.
3. Describe the evolution of glycemic control in patients remitters and non-remitters.
4. Analyze the anthropometric and biochemical changes that occur after surgery in the short, medium and long term.
5. Determine which clinical, anthropometric and analytical characteristics influence the degree of remission of type 2 diabetes, and to assess whether there are differences in the evolution of weight and glycemic control with different surgical techniques.

Material and methods

We retrospectively studied 242 patients with a preoperative diagnosis of type 2 diabetes mellitus, who underwent bariatric surgery in a single center between 1998 and 2011.

Four types of bariatric surgery procedures were performed: vertical banded gastroplasty, sleeve gastrectomy, gastric bypass and biliopancreatic diversion/duodenal switch (or an alternative procedure named single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy - SADI-S).

Clinical, anthropometric and glucose metabolism parameters before surgery and at every-year follow-up up to five years were recorded. We examined four different remission criteria:

- Criteria 1: ADA's complete remission (HbA1c <6%, fasting glucose (FG) <100 mg/dL, absence of pharmacologic treatment),
- Criteria 2: normal HbA1c (HbA1c < 5,7%, absence of pharmacologic treatment)

- Criteria 3: ADA's partial remission (HbA1c <6,5%, FG <126 mg/dL, absence of pharmacologic treatment),
- Criteria 4: HbA1c under diabetes threshold (HbA1c < 5,7%, absence of pharmacologic treatment).

We evaluated the remission status at every year, and analyzed the influence of several preoperative factors that can influence this remission.

Results

Of the 242 patients, 159 (65.7%) were women. Preoperative characteristic were [mean \pm SD or median (Q1-Q3)]: age 51.6 ± 10.9 years, BMI 46.0 ± 6.5 kg/m², type 2 diabetes mellitus duration 4 years (2-9) years, FG 145 (118-189) mg/dL, HbA1c 6.7 (5.7-8.2)%, C-peptide 3.8 ± 2.1 ng/mL, total cholesterol 191 ± 40.2 mg/dL, HDL-c 48.3 ± 11.5 ng/dL, LDL-c 108.8 ± 31.5 , Triglyceride 187.3 ± 131.4 ng/dL. Eighty-five (35.1%) individuals had insulin treatment.

The %EWL was $74.3 \pm 23.6\%$ at first year postoperative, $77.0 \pm 27.8\%$ after 2 years, $73.4 \pm 24.2\%$ after 3 years, $72.8 \pm 68.9\%$ after 4 years and $70.2 \pm 23.3\%$ after 5 years. There were no observed differences according to the surgical techniques.

We examined the remission rates at every year after surgery according to the four criteria:

- With criteria number 1, we found remission rates of 50.7% (103 patients) at year 1, 51.9% (98 p) at year 2, 43.3%(81 p) at year 3, 48.3% (72 p) at year 4 and 42.0% (52 p) at year 5.
- With criteria number 2, remission rates were 63.1% (128 p) at year 1, 65.1% (123 p) at year 2, 62.5% (117 p) at year 3, 61.7% (92 p) at year 4 and 58.8% (70 p) at year 5.
- With criteria number 3, we found remission rates of 65.5% (133 p) at year 1, 66.7% (126 p) at year 2, 65.2% (122 p) at year 3, 63.8% (95 p) at year 4 and 61.3% (73 p) at year 5.
- With criteria number 4, remission rates were 67% (136 p) at year 1, 68.3% (129 p) at year 2, 67.4% (126 p) at year 3, 65.3% (98 p) at year 4 and 63.9% (76 p) at year 5.

We analyzed the remission status of every patients at every year, with all the four criteria, finding a group of “always-remitters”, another of “never-remitters” and a third group of “variable remitters” along the five years. According to each remission criteria there were different number of patients in each group: with Criteria number 1, there were 75 (33.2 %) “always-remitters”, 77 (34.1 %) “never-remitters” and 74 (32.7 %) “variable remitters” (approximately one third in each group). With criteria number 2: 124 (54.9%), 59 (26.1%) and 43 (19.0 %), respectively. With criteria number 3: 131 (57.9 %), 42 (18.6 %) and 53 (23.5 %), respectively. With criteria number 4, 136 (60.1 %), 51 (22.6 %) y 39 (17.3 %), respectively. Analyzing the preoperative factors according to the remission status, we found an association between remission rates and lower preoperative body weight (but not with BMI), lower HbA1c and fasting plasma glucose, higher C-peptide, shorter diabetes duration and no insulin treatment ($p < 0.005$).

Independently of the remission status, after bariatric surgery we observed an overall improve in glycemic control, with 96.7% of patients with HbA1c $< 7\%$ at year 1 and 95.1% with HbA1c $< 7\%$ at year 5.

Discussion

Bariatric surgery is an effective treatment of obesity, in special morbid obesity with comorbidities. Type 2 diabetes mellitus is found to improve or even remit after bariatric surgery, Remission rates vary depending on the criteria used to consider remission. Since 2009, an expert committee of the ADA published the recommended criteria, in order to unify the definition of remission and find more homogeneous results.

In our study, remission rates according to ADA complete remission criteria was 50.7% at year 1 and 42.0% at year 5, whereas with the other 3 criteria, remission rates were more similar, of about 60%.

We found statistically significant association between the evolution of remission in 5 years and the following preoperative parameters: weight, HbA1c, fasting plasma glucose, Peptide C, diabetes duration and insulin treatment, as well as previously published data.

Independently of the remission status, bariatric surgery is a very effective procedure to achieve a good glycemic control, reaching the ADA goals of HbA1c < 7% in 96.7% of patients at year 1 and 95.1% at year 5 in our study.

Conclusions

1. Complete remission of type 2 diabetes after bariatric surgery, according to the ADA-2009 criteria, is observed in 50.7% one year after surgery, progressively decreasing along the 5 years to 42% of patients.
2. Based on the normal HbA1c criteria, the remission rates are 63.1% and 58.8% after 1 and 5 years, respectively.
3. Around 2/3 of the patients reach a partial diabetes remission, according both to the ADA-2009 and the HbA1c based criteria, in absence of pharmacological treatment.
4. Women have lower diabetes remission rates considering any remission standard. Nevertheless, they show very similar percentages of excess weight loss to those corresponding to men.
5. Patients treated with oral antidiabetic medication show between 2 and 3 times higher remission rates than patients treated with insulin, with all remission criteria.
6. According to the ADA-2009 complete remission criteria, 1/3 of the patients show persistent remission rates along the 5 years, other 33% show no remission within that period, while other similar percentage show variable remission along the monitoring years. The percentage of patients in variable remission decreases to 18% with the rest of the evaluation criteria.
7. The variables related to a worse pre-surgery metabolic control, such as longer diabetes duration, previous insulin treatment, higher basal glycaemia and HbA1c concentrations and lower C-Peptide rates, are associated to lower persistent remission rates.
8. During the first year after surgery, 96.7% of the patients showed HbA1c <7%. After 5 years monitoring 95.1% of the patients maintained that rate.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 La obesidad y su impacto en la salud

1.1.1 Definición de obesidad.

La obesidad, según define la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El diagnóstico de obesidad se realiza en función del Índice de masa corporal (IMC), que es el cociente entre el peso en kilogramos (kg) y la altura en metros (m) elevada al cuadrado. Se considera obesidad un IMC igual o superior a 30 kg/m²¹. En la tabla 1.1 se recogen las diferentes categorías en función del peso corporal, según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)².

Tabla 1.1: Clasificación del peso según valor del IMC

Categoría		Valor del IMC (kg/m ²)
Bajo peso		< 18,5
Normopeso		18,5-24,9
Sobrepeso	Sobrepeso grado I	25-26,9
	Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad	Obesidad grado I	30-34,9
	Obesidad grado II	35-39,9
	Obesidad grado III (mórbida)	40-49,9
	Obesidad grado IV (extrema)	≥50

El IMC es el parámetro aceptado internacionalmente para clasificar a los individuos en las diferentes categorías de peso, pues su cálculo es sencillo y en general tiene buena correlación con la masa grasa total. En ocasiones, puede no reflejar la proporción de peso corporal que corresponde a grasa (como en individuos musculados), o la distribución de la grasa (especialmente la grasa abdominal), aspectos que pueden influir en los riesgos para la salud y las comorbilidades comorbilidades del exceso de peso. Por ello, pueden emplearse otros métodos para la valoración de la adiposidad global y su distribución², como:

- Perímetro de cintura, o circunferencia de cintura (CC): medido con una cinta métrica flexible con el individuo en bipedestación

- Tomografía computarizada o resonancia magnética abdominal, para determinar la grasa abdominal a nivel de la cuarta vértebra lumbar.
- Pliegues cutáneos: evalúan principalmente la grasa subcutánea
- Impedancia bioeléctrica
- Pletismografía de desplazamiento aéreo
- Absorciometría dual de rayos X (*DEXA – Dual energy X-ray absorptiometry*)

Aunque no existe un consenso para definir la obesidad a partir de los datos obtenidos con estos procedimientos se considera que, aproximadamente, un porcentaje de masa grasa $> 35 \%$ en las mujeres y $> 25 \%$ en hombres es equivalente de obesidad. Los estudios realizados en una amplia selección de 6.000 sujetos realizados en la Clínica Universitaria de Navarra mediante pletismografía de desplazamiento aéreo (BOD-POD) demostraron que este punto de corte para definir la obesidad no solo se circunscribe a los pacientes con obesidad (medido por $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), sino también está presente en el 80 % de los sujetos identificados como de sobrepeso y en el 24 % de aquellos con normopeso³. Se puede estimar el porcentaje de grasa corporal mediante una fórmula (CUN-BAE), que los autores han descrito a partir de este trabajo.

1.1.2 Epidemiología de la obesidad

La prevalencia mundial de la obesidad ha aumentado de manera dramática en los últimos años, multiplicándose por más de dos entre 1980 y 2014. En 2014, el 39% de la población adulta mundial tenía sobrepeso (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) y alrededor del 13% (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) presentaban obesidad. Esto supone más de 1900 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales más de 600 millones eran obesos¹.

En España, datos del estudio DORICA⁴ obtenidos de mediciones de peso y talla en una población representativa de la población española entre 25 y 60 años tomadas en los años 1999 y 2000, establecían una prevalencia de sobrepeso ($\text{IMC } 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) del 39,2% (46,4% en hombres y 32,9% en mujeres), y de obesidad ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) del 15,5% (13,2% en hombres y 17,5% en mujeres) en este grupo de edad. Datos más recientes comunicados / aportados por el estudio ENRICA⁵ (basados en mediciones directas de

peso, talla y perímetro de cintura en 12 036 individuos mayores de 18 años, representativos de la población española, entre 2008 y 2010) establecen un IMC medio en la población adulta de 26,9 kg/m² (27,4 kg/m² en hombres y 26,3 kg/m² en mujeres). En total, un 39,4% de los adultos presentan sobrepeso y un 22,9% tiene un IMC en rango de obesidad, como se detalla en la tabla 1.2. De esta manera se aprecia que la obesidad se ha incrementado de manera notable en casi 8 puntos porcentuales en una década. Si atendemos al análisis de la circunferencia de cintura (CC) como indicador de obesidad abdominal (definida como CC mayor de 102 cm en varones y de 88 cm en mujeres), en el estudio ENRICA se describió una CC media global de 90,7 cm (96,4 cm en hombres y 85,3 cm en mujeres), y una prevalencia de obesidad abdominal de 35,5% (tabla 1.2).

Tabla 1.2: Datos del estudio ENRICA sobre prevalencia de obesidad en España⁵

	Prevalencia global	Hombres	Mujeres
Sobrepeso (IMC 25–29,9 kg/m²)	39,4	46,4	32,5
Obesidad (IMC ≥30 kg/m²)	22,9	24,4	21,4
Obesidad grado II (IMC 35–39,9 kg/m²)	4,2	3,8	4,5
Obesidad grado III (IMC ≥ 40 kg/m²)	1,2	0,6	1,8
Obesidad abdominal (CC >102cm ♂, >88cm ♀)	35,5	31,7	39,2

1.1.3 Comorbilidades asociadas a la obesidad / Riesgo y mortalidad cardiovascular

El exceso de peso es un importante factor de riesgo de enfermedades no transmisibles, como (tabla 1.3):

- las enfermedades cardiovasculares (principalmente cardiopatía y accidente cerebrovascular)
- la diabetes
- los trastornos del aparato locomotor (en especial la osteoartritis)

- algunos tipos de cáncer, como el de endometrio, mama y colon

y el riesgo de contraer estas enfermedades es mayor según aumenta el IMC¹.

Comparados con adultos con normopeso, aquellos con un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ presentan un mayor riesgo (odds ratio – OR) de presentar diabetes (OR 7,37%), HTA (OR 6,38), hipercolesterolemia (OR 1,88), asma (OR 2,72%), artritis (OR 4,41) o deterioro del estado de salud (OR 4,19%)⁶.

Tabla 1.3: Comorbilidades asociadas al exceso de peso (SEEDO 2007)².

Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica <ul style="list-style-type: none">- Cardiopatía isquémica- Enfermedad cerebro-vascular
Otras alteraciones cardio-respiratorias <ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia cardíaca congestiva- Insuficiencia ventilatoria- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Alteraciones metabólicas <ul style="list-style-type: none">- Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2- Hipertensión arterial- Dislipemia aterogénica- Hiperuricemia
Alteraciones de la mujer <ul style="list-style-type: none">- Disfunción menstrual- Síndrome de ovario poliquístico- Infertilidad- Aumento del riesgo perinatal- Incontinencia urinaria
Digestivas <ul style="list-style-type: none">- Colelitiasis- Esteatosis hepática- Esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis- Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato

Tabla 1.3 (Cont.): Comorbilidades asociadas al exceso de peso (SEEDO 2007)

Músculo-esqueléticas
<ul style="list-style-type: none">- Artrosis- Lesiones articulares- Deformidades óseas
Otras alteraciones
<ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia venosa periférica- Enfermedad trombo-embólica- Cáncer<ul style="list-style-type: none">○ Mujeres: vesícula y vías biliares, mama y endometrio en postmenopausia○ Hombres: colon, recto, próstata- Hipertensión intracraneal benigna- Alteraciones cutáneas (estrías, acantosis nigricans, hirsutismo, intertrigo, foliculitis)- Alteraciones psicológicas- Alteraciones psicosociales- Disminución de la calidad de vida- Trastornos del comportamiento alimentario

Asimismo, varios estudios han demostrado la relación entre la obesidad y el incremento de mortalidad^{7,8}. En uno de los más recientes se pone de manifiesto el aumento de mortalidad por todas las causas y por causa cardio-vascular⁹: los adultos con obesidad tienen una tasa de mortalidad (por cualquier causa o por causa cardiovascular) al menos un 20% mayor que los sujetos con normopeso (IMC entre 18,5 y <25 kg/m²), lo que supone una esperanza de vida 3,7 años menor en obesidad grados II y III para todas las causas y entre 1,6 años (en obesidad grado I) y 5 años (en obesidad grado III) debido a mortalidad cardiovascular. Esta repercusión es mayor en mujeres, con una esperanza de vida 3,7 años menor debido a mortalidad por todas las causas, y también en el grupo de adultos entre 45 y 64 años, cuya reducción en la esperanza de vida puede ser de 7,1 años por mortalidad por todas las causas y, por causa cardiovascular, de hasta 10,3 años en obesidad grado II y 12,8 años en obesidad grado III.

1.1.4 Dificultades en el tratamiento médico de la obesidad / dificultad para conseguir pérdidas mantenidas de peso

Teniendo en cuenta la creciente prevalencia de sobrepeso y obesidad y sus repercusiones sobre la salud, se han propuesto diferentes tratamientos para lograr una pérdida de peso. Los objetivos de esta pérdida de peso se orientan a mejorar o eliminar las comorbilidades asociadas a la obesidad, lo cual puede lograrse con una pérdida de entre el 5-10% del peso inicial¹⁰, pero mantenida a largo plazo.

La SEEDO propone una serie de intervenciones para lograr estos propósitos, según el IMC de los pacientes², como se muestra en la tabla 1.4.

Tabla 1.4: Criterios de intervención terapéutica en función del IMC

IMC (kg/m ²)	Intervención	
18,5-22	No justificada	Consejos sobre alimentación saludable y actividad física
22-24,9	No justificada, salvo aumento superior a 5 kg/año y/o FRCV asociados	Reforzar consejos sobre alimentación saludable Fomentar la actividad física
25-26,9	No justificada, salvo aumento Justificada si FRCV asociados y/o distribución central de la grasa	Consejos dietéticos Fomentar la actividad física Controles periódicos
27-29,9	Objetivo: - Pérdida del 5-10% del peso corporal	Alimentación hipocalórica Fomentar la actividad física Cambios de estilo de vida Controles periódicos Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses
30-34,9	Objetivo: - Pérdida del 10% del peso corporal - Control y seguimiento en Unidad de Obesidad si coexisten comorbilidades graves	Alimentación hipocalórica Fomentar la actividad física Cambios de estilo de vida Controles periódicos Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses
35-39,9	Objetivo: - Pérdida >10% del peso corporal - Control y seguimiento en Unidad de Obesidad	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior. Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica si hay comorbilidades graves

Tabla 1.4 (Cont.): Criterios de intervención terapéutica en función del IMC

IMC (kg/m ²)	Intervención	
≥ 40	Objetivo: - Pérdida > 20% del peso corporal - Control y seguimiento en Unidad de Obesidad	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior. Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular. DMBC: Dietas de muy bajo contenido calórico		

Para el tratamiento de la obesidad se han empleado diferentes combinaciones de programas dirigidos a modificar el estilo de vida, cambios en la dieta y en el comportamiento, programas de ejercicio físico y farmacoterapia¹¹⁻¹⁴, pero a pesar de los esfuerzos, la pérdida de peso generalmente es muy modesta y transitoria, especialmente en pacientes con obesidad mórbida, difícil de mantener a largo plazo, y es frecuente la recuperación del peso perdido¹⁵.

En estos casos, y como se comentará más adelante en detalle, la cirugía bariátrica ha demostrado ser un tratamiento eficaz en el tratamiento de la obesidad, logrando una pérdida de peso significativa y mantenida a largo plazo y reduciendo las comorbilidades asociadas a la obesidad^{16,17}.

1.2 Relación de la obesidad en la patogénesis de la diabetes

1.2.1 Obesidad y Resistencia a la insulina – Papel del adipocito

El aumento de peso y la obesidad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de patologías que incluyen desde resistencia a la insulina y DM2 hasta aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y esteatosis hepática no alcohólica¹⁸.

La obesidad es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y síndrome metabólico. El exceso de tejido adiposo, y principalmente su localización (tejido adiposo visceral) ejercen un importante papel en esta alteración.

El exceso de adiposidad visceral se correlaciona con la existencia de hiperinsulinemia e insulinoresistencia, que produce intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico.

Niveles anormales de adipocinas secretadas por el tejido graso visceral contribuyen a esta insulinoresistencia. Estas alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad están fuertemente relacionadas con el desarrollo de DM2¹⁹ (figura 1.1).

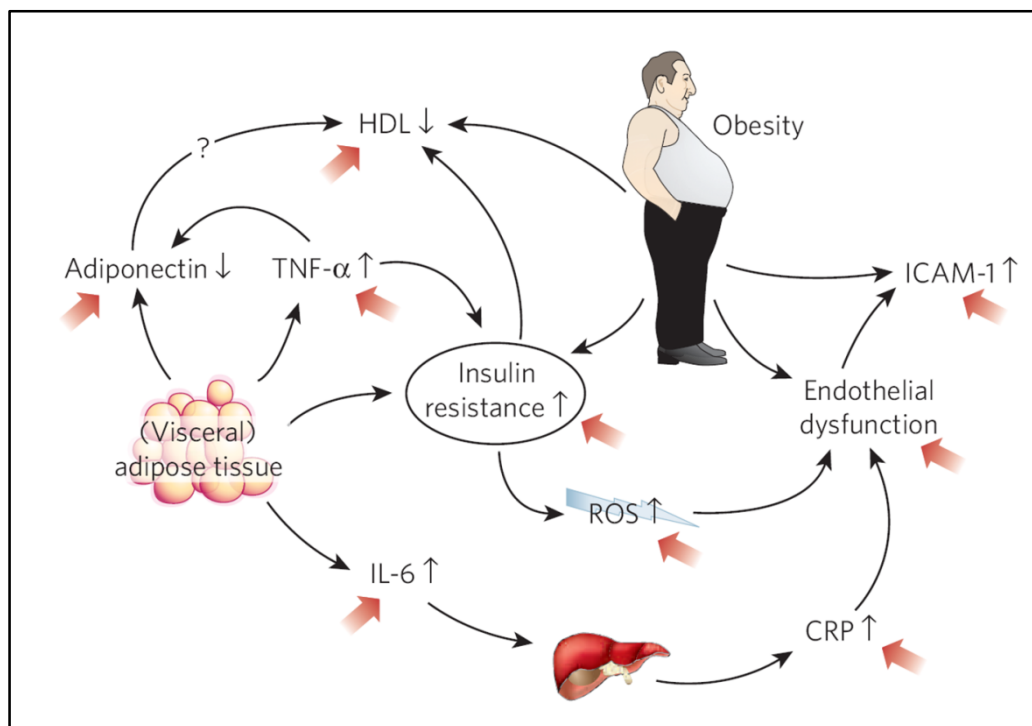


Figura 1.1: Relación de la obesidad visceral con la resistencia a la insulina, liberación de citoquinas proinflamatorias y de riesgo vascular

Aunque no hay único mecanismo que explique estas alteraciones, se han descrito varias vías implicadas en la aparición de resistencia a la insulina, estrechamente relacionadas con los depósitos ectópicos de lípidos (y los acúmulos de sus metabolitos, la presencia de inflamación sistémica,...) (mechanisms for insulin resistance – common threads and missing links), que se describirán a continuación.

1.2.1.1 Señalización de la insulina

La resistencia a la insulina se define como un fallo en la respuesta normal a la acción de la insulina en los órganos diana, por lo que su efecto biológico es menor del esperado²⁰. Esto puede desarrollarse a través de alguna alteración en la cascada de señalización de la insulina^{21,22}.

La insulina ejerce su acción mediante la unión a un receptor específico situado en la membrana celular y que tiene actividad tirosin-quinasa (TK). Tras su activación, el receptor de la insulina fosforila proteínas intracelulares específicas, entre las que se encuentran cuatro pertenecientes a la familia de los sustratos del receptor de insulina (IRS, *insulin-receptor substrate proteins*). De ellas, las más importantes son IRS-1 (músculo) y IRS-2 (hígado). Los siguientes niveles de señalización implican la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-quinasa) y posteriormente la proteína quinasa B (PKB/Akt), siendo la isoforma Akt-2 la que media la sensibilidad a la insulina en hígado y músculo esquelético.

La PI3-quinasa está implicada en:

- La activación del sistema transportador de glucosa (translocación del receptor de glucosa GLUT4 desde su localización intracelular), para favorecer la entrada de glucosa en la célula
- el metabolismo de glucosa, a través de pasos enzimáticos también regulados por la insulina: fosforilación de la glucosa (catalizado por hexoquinasa), síntesis de glucógeno (a través la activación de glucógeno-sintasa), glucolisis (a través de la fosfofructoquinasa – PFK) y oxidación de la glucosa (a través de la piruvato-deshidrogenasa – PDH)

La vía PI-3K-Akt está también implicada en la activación de la sintasa del óxido nítrico (NOS), que regula la producción de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador con importantes efectos antiaterogénicos. Defectos en la síntesis de NO conducen a la activación de múltiples vías implicadas en la aterogénesis²³.

1.2.1.2 Papel del adipocito en la patogénesis de la DM2/resistencia a la insulina: adipocitoquinas y ácidos grasos libres

Adipocitoquinas^{20,22–27}

Cada vez es más conocido el papel del tejido adiposo como órgano endocrino secretor de múltiples productos (adipoquinas) que regulan la homeostasis de lípidos y glucosa, mediando la comunicación entre el tejido adiposo y otros órganos metabólicos como el hígado, músculo, páncreas y sistema nervioso central (SNC), jugando un importante

papel en la patogénesis de la resistencia a la insulina y en sus complicaciones metabólicas (dislipemia, hipertensión y patología cardíaca/enfermedad cardiovascular).

En la obesidad, existe cierto grado de inflamación subclínica que acompaña al acúmulo excesivo de lípidos en tejido adiposo y en hígado (esteatosis hepática), evidenciado por cambios tanto en células inflamatorias como en marcadores bioquímicos de inflamación (Monocyte chemoattractant protein-1 –MCP-1-, factor de necrosis tumoral alfa -TNF- α , interleucina 6 -IL-6-, Proteína C reactiva –PCR-,...). La expansión del tejido adiposo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo y también un cambio en su polarización: pasarían de ser tipo M2 (perfil secretor antiinflamatorio) a tipo M1 (perfil secretor proinflamatorio) (figura 1.2).

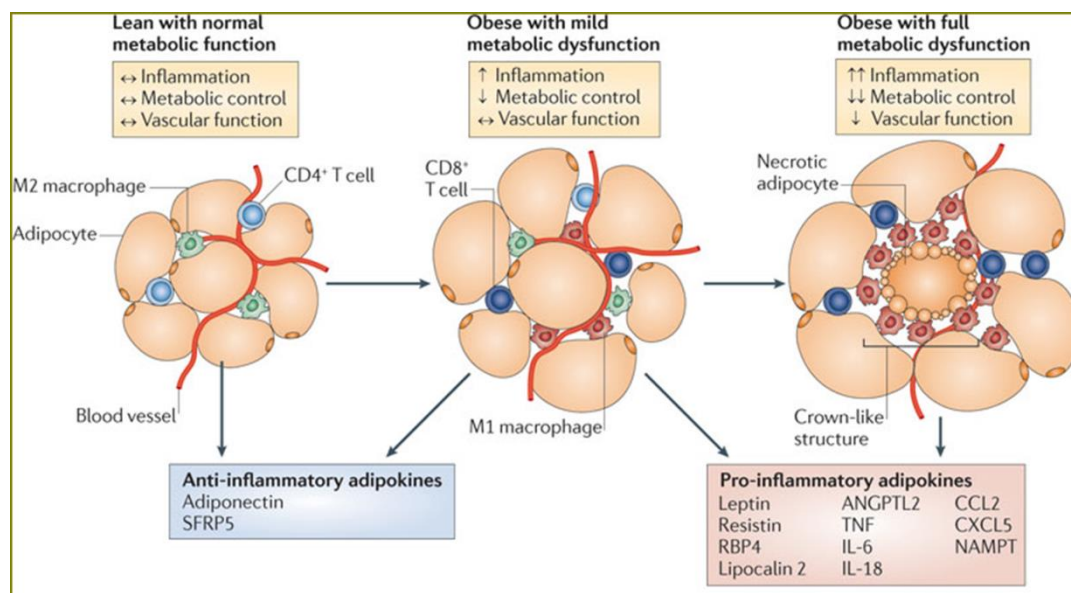


Figura 1.2: Polarización de los macrófagos circundantes a los adipocitos pasando de un estado anti-inflamatorio (M2) a uno pro-inflamatorio (M1).

Tanto los macrófagos como los adipocitos secretan diversas adipocitoquinas, que actúan a nivel local o a distancia, alterando la sensibilidad a la insulina de órganos como el hígado o músculo, y también a través de mecanismos neuroendocrinos, autonómicos e inmunológicos. Algunas de estas adipocitoquinas pueden favorecer la sensibilidad a la insulina, como la leptina y la adiponectina (y suelen estar disminuidas en la obesidad),

y otras aumentan la resistencia a la misma, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), resistina y visfatina²⁵.

La acción inhibitoria de las citoquinas proinflamatorias sobre la acción de la insulina parece situarse interfiriendo la vía de señalización de la insulina en pasos posteriores a su unión al receptor:

- Estimulan la fosforilación en serina del IRS-1
- Producen defectos en la actividad tirosinquinasa del receptor de la insulina
- Disminuyen la actividad del IRS-1 y de PI-3 quinasa

Las vías inflamatorias también pueden activar serina/treonina quinasas, como la Jun N-terminal quinasa (JNK), IKK β /NF- κ β (Factor nuclear κ β) y la proteína quinasa C (PKC). Algunas de estas quinasas, como JNK, también pueden activarse por estrés oxidativo o estrés del retículo endoplasmático²¹.

Ácidos grasos libres

Además de los cambios anteriormente comentados, en las personas con obesidad y en la mayoría de las personas con DM2 existe un aumento del tejido adiposo especialmente a expensas de adiposidad visceral, y dichos adipocitos tienen una mayor tasa de lipólisis y son más resistentes a la acción antilipolítica de la insulina. Esta situación da lugar a un incremento en los niveles de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, cuya elevación crónica puede producir resistencia a la insulina a nivel hepático y muscular y alterar la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática.

Desde hace más de 40 años se conoce la interrelación entre el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos (ciclo glucosa-ácidos grasos o ciclo de Randle), existiendo una competición entre la glucosa y los ácidos grasos por su oxidación en tejido adiposo y muscular: la utilización de uno de estos nutrientes inhibe el metabolismo del otro, de manera directa, adaptándose así la obtención de energía al sustrato disponible en cada momento. De esta forma, la disponibilidad de glucosa favorece la oxidación de la glucosa y el acúmulo de glucosa y lípidos, e inhibe la oxidación de los ácidos grasos. Y la disponibilidad de AGL promueve su oxidación y almacenamiento, inhibe la oxidación de glucosa y puede favorecer el acúmulo de glucosa si la reserva de glucógeno está incompleta. En el hígado, la oxidación de AG inhibe la de glucosa y

estimula la gluconeogénesis. A nivel de la célula beta, los AGL tienen cierta influencia en la respuesta secretora de insulina de manera fisiológica²⁸.

También se ha descubierto que los AGL pueden ejercer efectos transcripcionales: ciertos AG pueden unirse a los receptores PPAR (*Peroxisome proliferator-activated receptor*), un tipo de factores de transcripción dotados de una acción hipolipemiente, que regulan el metabolismo lipídico a través de efectos transcripcionales a largo plazo. Entre ellos, los PPAR- γ , los receptores de las tiazolidindionas, se expresan principalmente en tejido adiposo y son un componente necesario para la diferenciación del adipocito, favoreciendo la captación y almacenamiento de ácidos grasos, mejorando de esta manera la sensibilidad a la insulina, y que parece que también son necesarios para la captación de AG a nivel muscular. Los PPAR contribuyen no sólo a la homeostasis de lípidos, sino también a la de la glucosa, regulando adaptaciones a largo plazo de este ciclo glucosa-ácidos grasos, y se ha descrito asimismo su influencia sobre varios procesos inflamatorios, relevantes en el desarrollo de aterosclerosis y DM2²⁹.

Además de esta elevación de los AGL circulantes, tanto en la DM2 como en la obesidad están aumentados los depósitos de TG en músculo y en hígado, donde sus metabolitos (ceramidas, diacil-glicerol – DAG, acil-coenzima A –CoA,...) interfieren con la acción de la insulina en dichos tejidos a varios niveles (inhibición de la fosforilación de serina del IRS-1 y de la activación de PI-3 quinasa, interferencia con el transporte y fosforilación de glucosa, inhibición de la glucógeno-sintasa,...). Esta alteración es conocida como lipotoxicidad, y también es una importante causa de disfunción de las células beta, ya que la exposición prolongada de la célula beta a los AGL termina por alterar su respuesta secretora de insulina en respuesta a la glucosa²².

Los AGL pueden contribuir a inhibir la señal de la insulina activando los *Toll-like receptors* (TLR), que también activarían las vías de señalización como JNK y IKK β /NF- κ β y otras vías como las MAP-quinasas, que conducen a la activación de factores de transcripción como la proteína activadora 1 (AP-1), que median la expresión de citoquinas proinflamatorias.

Tanto los AGL como las citoquinas proinflamatorias pueden ejercer también efectos sobre el SNC, contribuyendo a la resistencia central a la insulina y a la leptina. Al ser éstas señales lipostáticas en SNC (hipotálamo), que regulan la homeostasis calórica a través de la ingesta y el gasto energético, la resistencia central a su acción podría estar

en la base de los desencadenantes de la obesidad, que a su vez retroalimentaría este círculo vicioso²¹.

Disfunción mitocondrial

La mitocondria tiene un papel clave en el metabolismo, ya que en ella ocurren la β -oxidación de los AG, la oxidación de los metabolitos de hidratos de carbono y grasas en el ciclo del Ácido tricarboxílico (TCA) y la cadena respiratoria. La alteración en la expresión de genes implicados en la función mitocondrial y el descenso de la fosforilación oxidativa indica la conexión entre la disfunción mitocondrial y la enfermedad metabólica, aunque aún no está aclarado el papel concreto de la mitocondria en el desarrollo de resistencia a la insulina²⁶. Algunos estudios han descrito una disminución en la expresión de genes que regulan la función mitocondrial (codificando proteínas que catalizan la fosforilación oxidativa) en respuesta a la infusión de lípidos o a dietas ricas en grasa, lo que conlleva una alteración en la capacidad de metabolizar los AG mediante el metabolismo oxidativo, contribuyendo a exacerbar la lipotoxicidad y el acúmulo intracelular de TG^{30,31}. En otros estudios, por el contrario, se observa un aumento de la capacidad oxidativa de los AF, sugiriendo que la sobrecarga de lípidos en la mitocondria y el aumento de la oxidación de AG sean los que favorezcan la resistencia a la insulina (sobre todo a nivel muscular), más que el acúmulo intracelular de lípidos en sí mismo^{32,33}.

1.2.2 Homeostasis normal de la glucosa. Cambios con la resistencia a insulina

1.2.2.1 Homeostasis normal de la glucosa

En periodos de **ayuno**, la mayor parte de la utilización de glucosa se realiza en tejidos insulino-independientes: aproximadamente el 50% en el cerebro, 25% en el área esplácnica (hígado y aparato digestivo), y el 25% restante en tejidos dependientes de insulina, principalmente el músculo. La utilización media de glucosa es de aproximadamente 2 mg/kg.min, y se equilibra con la producción endógena de glucosa, que procede en su mayoría (85% aprox) del hígado (a partir de glucogenolisis y gluconeogénesis, a partes iguales), y el resto es producida por el riñón (5-20%)^{22,23}.

En situación **postprandial**, tras la ingestión de glucosa, se rompe este equilibrio entre la producción endógena de glucosa y su utilización periférica. El incremento en las concentraciones de glucosa estimula la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, y tanto la hiperinsulinemia resultante como la hiperglucemia contribuyen a:

- Estimular la captación de glucosa en tejidos del área esplácnica (hígado, intestino)
- Estimular la captación de glucosa en tejidos periféricos (músculo, principalmente)
- Suprimir la producción endógena de glucosa.

También la hiperglucemia (sin hiperinsulinemia) puede estimular la captación de glucosa en el músculo y frenar la producción endógena de glucosa, de un modo dosis-dependiente.

En tejidos periféricos, la mayor parte (80-85%) de la glucosa es utilizada por el músculo, y sólo cerca del 4-5% es metabolizada por los adipocitos.

El tejido adiposo ejerce un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. La insulina es un potente inhibidor de la lipólisis y pequeños incrementos de insulina en plasma tienen un potente efecto antilipolítico, produciendo una disminución en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL). Esta disminución en la concentración de AGL aumenta la captación de glucosa por el músculo y contribuye a inhibir la producción endógena de glucosa. De esta manera, cambios en las concentraciones de AGL en respuesta al incremento de insulina y glucosa tienen mucha importancia en el mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa.

1.2.2.2 Cambios en situación de resistencia a la insulina

El mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa depende, pues, de la adecuada secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas y de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la hiperinsulinemia e hiperglucemia para aumentar la captación de glucosa (figura 1.3)^{22,23,34,35}.

Hígado:

Tras la ingesta, la respuesta normal es la secreción de insulina a la circulación portal y la inhibición de la secreción de glucagón, provocando la supresión de la liberación hepática de glucosa. Pero si el hígado no reconoce esta señal de la insulina (situación de resistencia insulínica por parte del hígado), continúa produciendo glucosa, empeorando la hiperglucemia postprandial. En ayunas, la liberación hepática de glucosa en DM2 está también aumentada, y hay evidencia de que la principal causa es el incremento de la gluconeogénesis, que puede estar favorecido por:

- Hiperglucagonemia
- Aumento de los niveles circulantes de precursores de gluconeogénesis (lactato, alanina, glicerol)
- Incremento de oxidación de AGL
- Aumento de la sensibilidad al glucagón y disminución de sensibilidad a la insulina

Estudios más recientes han señalado que cambios en la señalización de la insulina a nivel hipotalámico también puede afectar a la producción endógena de glucosa: la activación del receptor de insulina en el III ventrículo puede suprimir la producción de glucosa, independientemente de los niveles circulantes de insulina o de otras hormonas regulatorias. También un antagonismo a nivel central sobre la señalización de la insulina podría afectar/perjudicar la capacidad de la insulina de inhibir la producción de glucosa. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que la resistencia insulínica en el hipotálamo pueda contribuir a la hiperglucemia en DM2.

Músculo:

La mayor parte de la captación de glucosa (el 80%, aproximadamente) en situación postprandial se produce a nivel muscular. En la DM2 se ha observado un retraso en la acción de la insulina y una menor captación de glucosa (una reducción de hasta un 50%) que en sujetos sanos empleando un clampaje euglucémico, lo que evidencia la existencia de resistencia a la insulina a nivel muscular.

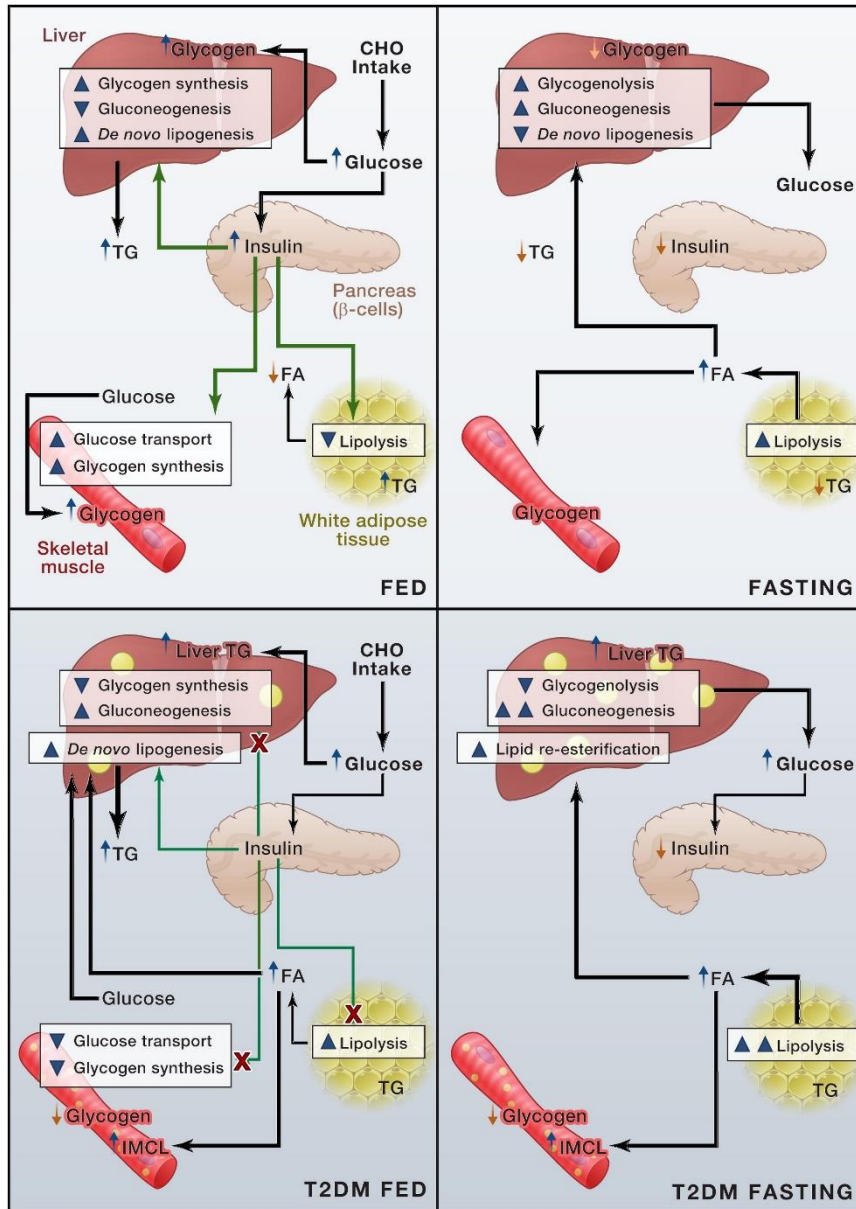


Figura 1.3: Acción de la insulina en situación de ayuno (“FASTING”) y postprandial (“FED”) en condiciones normales y en diabetes tipo 2

1.2.3 Adaptación de la función beta pancreática a la resistencia a insulina

Aunque la DM2 está estrechamente ligada a la obesidad (80-90% de DM2 hay exceso de peso), no todas las personas con obesidad ni con resistencia a la insulina terminan desarrollando DM2, lo que sugiere la presencia de otros factores asociados en la aparición de la DM2 (susceptibilidad genética,...).

Si bien la presencia de resistencia a la insulina a nivel hepático y muscular es un hecho bien establecido en fases iniciales de la diabetes, ésta no se desarrolla salvo que exista una alteración en el funcionamiento de la célula beta²³.

Las células beta tienen una importante capacidad para regular la secreción de insulina, dependiendo de la naturaleza, cantidad y vía de administración del estímulo, así como de la concentración previa de glucosa, manteniendo de esta manera las concentraciones de glucosa plasmática dentro de un estrecho margen, en condiciones fisiológicas.

La sensibilidad a la insulina también modula la función de la célula beta. Los individuos con resistencia a la insulina suelen tener mayores respuestas de insulina y menor aclaramiento hepático de la misma que sujetos sin resistencia. En individuos sanos, hay una interconexión entre los tejidos que responden a la insulina y las células beta, de manera que éstas aumentan la secreción de insulina en respuesta a la demanda de hígado, tejido adiposo y músculo. Esta relación entre la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina (niveles de insulina) es recíproca e hiperbólica (no linear), y permite mantener niveles normales de glucosa plasmática para un rango muy amplio de sensibilidad a la insulina^{24,36,37}(Figura 1.4)

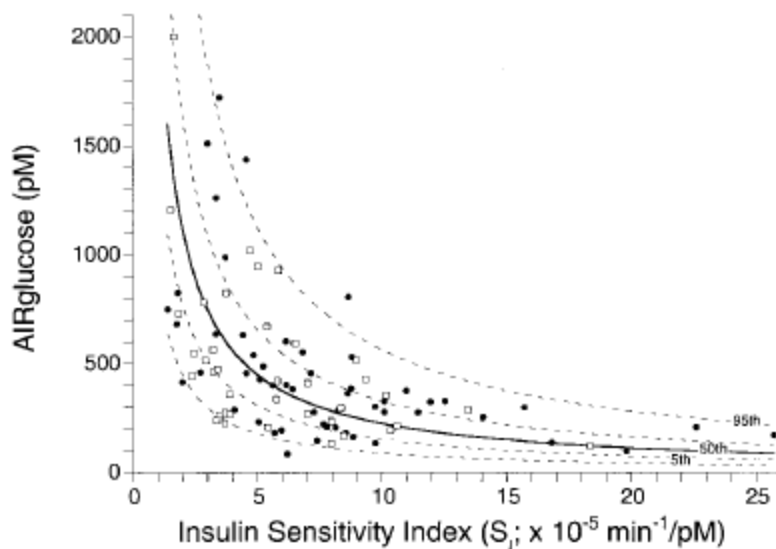


Figura 1.4: Relación entre sensibilidad a la insulina y secreción de insulina

Esta relación explicaría que la resistencia a la insulina no es suficiente por sí misma para causar diabetes (siempre que exista una respuesta compensadora de las células

beta), e incluso que sujetos con una función beta levemente alterada puedan no presentar hiperglucemia mientras mantengan una sensibilidad normal a la insulina. De esta manera, la hiperglucemia aparecerá cuando coexistan tanto una resistencia a la insulina como una alteración en su producción, es decir, cuando la capacidad compensadora de la célula beta sea insuficiente para el grado existente de resistencia a la insulina (figura. 1.5).

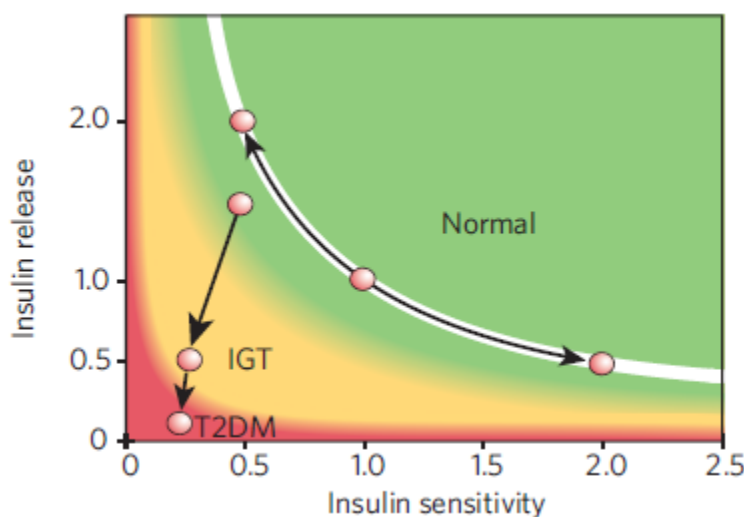


Figura 1.5: Relación entre sensibilidad a la insulina y secreción de insulina, y cómo se modifica cuando existe intolerancia hidrocarbonada (IGT) o diabetes tipo 2 (T2DM)

Inicialmente existe una respuesta compensadora por parte de la célula beta ante la resistencia a la insulina, incrementando la secreción de insulina. Se piensa que en esta adaptación funcional de la célula beta a los cambios en la sensibilidad a la insulina estén implicados varios mecanismos, como un aumento del metabolismo intracelular de la glucosa, la señalización a través de los AGL y mayor sensibilidad a incretinas (GLP-1, principalmente). Algunos estudios también demuestran que está aumentada la masa de células beta (hasta en un 50% en obesos sanos), pero parece que se debe más a hipertrofia de las células preexistentes que a proliferación celular.

De esta manera, las células beta “sanas” son capaces de adaptarse a la presencia de resistencia a la insulina a través de cambios en su funcionamiento y en su **masa**, pero cuando existe disfunción de la célula beta, acaba apareciendo la hiperglucemia. Este fallo se debe tanto en la respuesta adecuada a los estímulos secretagogos, disminuyendo

la secreción de insulina, como a una disminución en el número de células beta. Se ha demostrado que esta alteración ya está presente en fases previas a la aparición de la hiperglucemia³⁸⁻⁴⁰, y se cree que cuando aparece la diabetes existe una disminución del 50% de la masa total de células beta, y que funcionan a un 25% de su capacidad (figura 1.6).

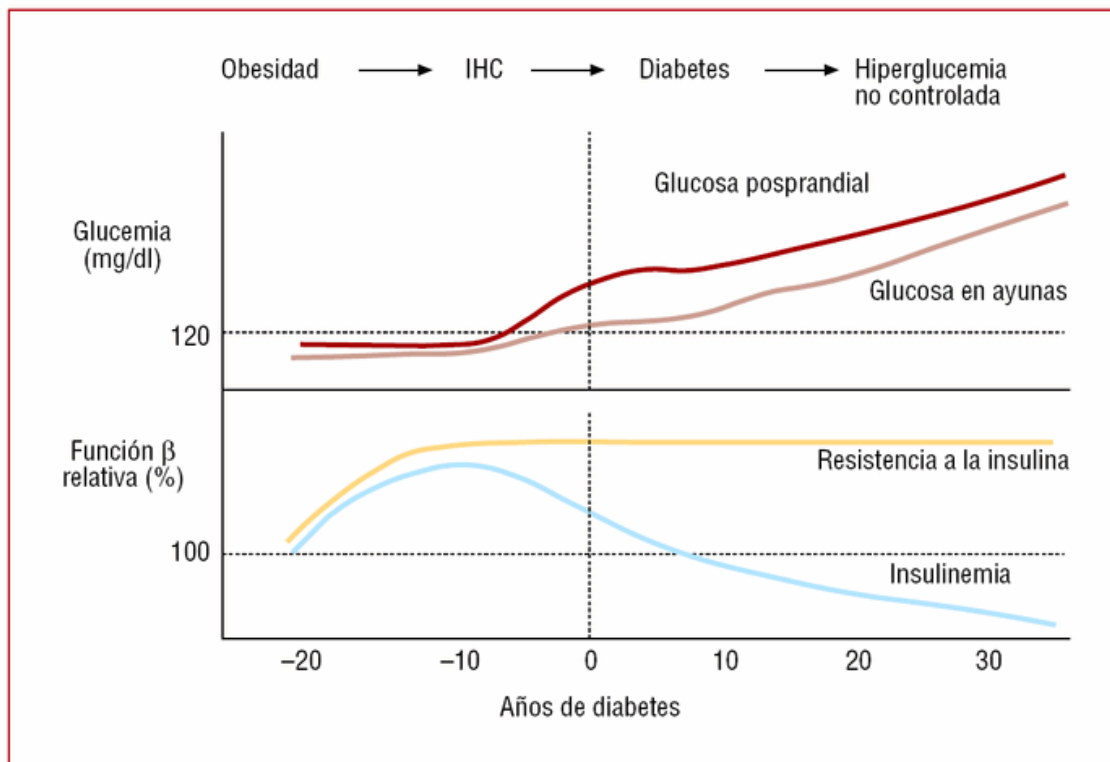


Figura 1.6: Disfunción progresiva de las células beta, en relación con el deterioro de la tolerancia a la glucosa (incluso en fases previas a la aparición de hiperglucemia)³⁷

No solo desde antes del diagnóstico, sino también posteriormente, la DM2 es una enfermedad progresiva, debido a que el deterioro de la célula beta es continuo y progresivo, tanto en su masa como en su función. Parece ser que esta pérdida de función de la célula beta no es lineal, sino que ocurre en dos fases: en la primera fase sería pequeña y gradual, y en una segunda fase sería mucho más rápida y pronunciada (Fig... 1.7)⁴¹.

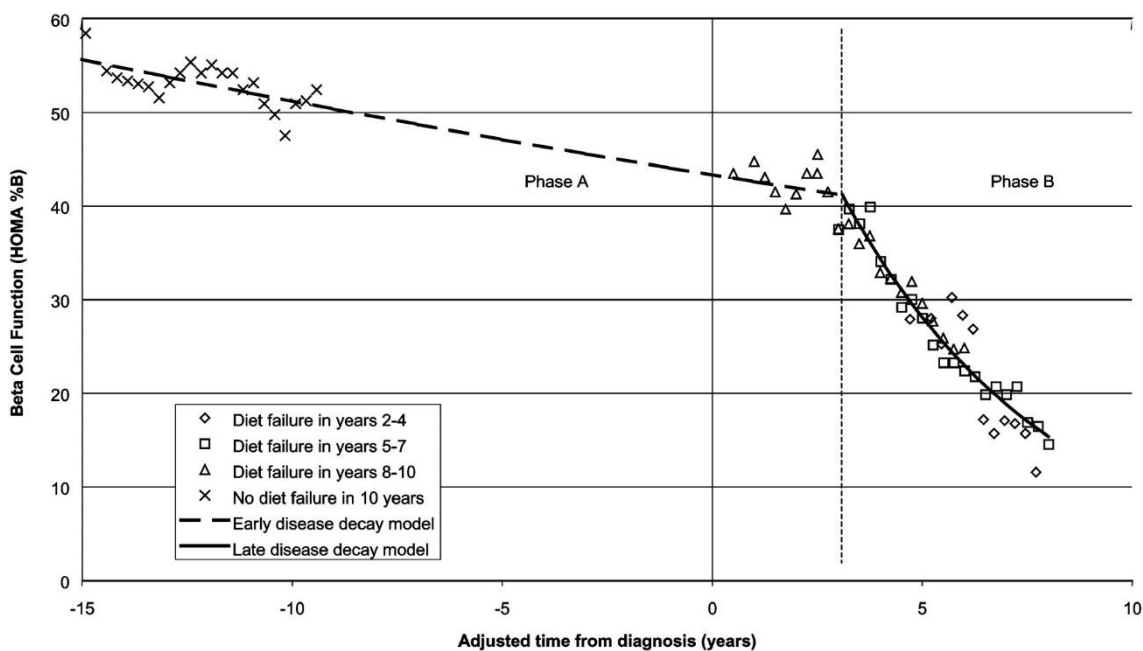


Figura 1.7: Deterioro en la función de la célula beta en dos fases⁴¹

Por este motivo, en los años siguientes al diagnóstico el tratamiento de los pacientes tiende a ser más complejo y el control glucémico resulta más difícil. La secreción insuficiente de insulina favorece la hiperglucemia debido a una deficiente supresión de la producción hepática de glucosa y a una menor captación de glucosa por el músculo y el hígado, y esta hiperglucemia contribuye a la progresión de la enfermedad debido a efectos glucotóxicos sobre la célula beta y a un empeoramiento de la resistencia a la insulina.

Este deterioro progresivo de la célula beta se ha relacionado con un aumento de fenómenos apoptóticos (no adecuadamente compensados por procesos de regeneración celular), en los que se creen implicados varios mecanismos, como la exposición crónica a niveles elevados de glucosa y AGL (gluco y lipotoxicidad)^{24,37}, la formación de depósitos de amiloide a partir de amilina (un producto de secreción de la célula beta que se co-secreta con la insulina) o la presencia de fibrillas de amilina que pueden resultar tóxicas para las células beta³⁷.

Sin embargo, no están bien aclaradas las causas por las que unos individuos desarrollan diabetes en presencia de insulinoresistencia y obesidad, mientras que en otros no aparece. Se ha propuesto la influencia de factores genéticos y ambientales que condicionen una mayor susceptibilidad de la célula beta a estas circunstancias, que

terminen por causar su disfunción y apoptosis (figura 1.8). Por ejemplo, se han observado defectos en la función mitocondrial en familiares sanos de pacientes con DM2, lo que sugeriría que estas alteraciones pueden preceder a la aparición de la enfermedad y constituir un marcador de susceptibilidad⁴².

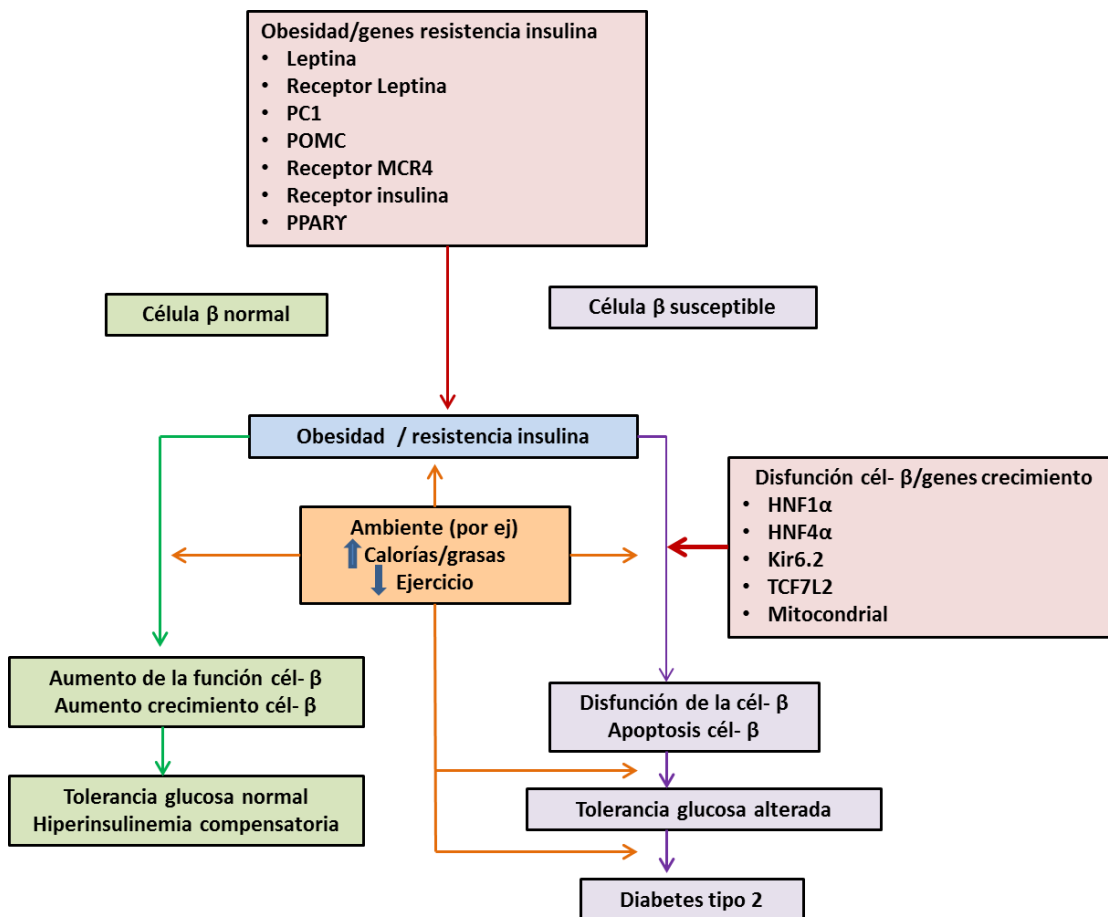


Figura 1.8: Interacción entre genes y ambiente en individuos que mantienen tolerancia normal a la glucosa y los que desarrollan diabetes tipo 2 (adaptado de Kahn *et al*²⁴)

1.2.4 Mecanismos patogénicos de la diabetes tipo 2

Como ya se ha comentado, en presencia de resistencia a la insulina y al aparecer la disfunción de la célula beta y, con ello, una deficiente secreción de insulina, existe un aumento de la producción hepática de glucosa (debido a una insuficiente supresión) así como disminución de la captación de glucosa en los tejidos (principalmente músculo) y en hígado, que contribuyen de manera equitativa a la intolerancia glucídica en la DM2.

Pero existen otros mecanismos patogénicos en la DM, algunos ya descritos, como la posible resistencia insulínica en el SNC (hipotálamo) y la resistencia del adipocito a la acción antilipolítica de la insulina (lo cual contribuye al aumento de AGL circulantes y de sus metabolitos -DAG, acyl-CoA, ceramida-, que empeoran la sensibilidad a la insulina del hígado y el músculo y contribuyen al deterioro de la célula beta). Las alteraciones de los siguientes órganos y tejidos también están implicadas, y en conjunto fueron denominadas por DeFronzo como el “octeto ominoso” (figura 1.9) ^{22,23,34}:

Riñón

Un aspecto importante del riñón es su papel en el mantenimiento de la hiperglucemia debido a un aumento en la reabsorción tubular de glucosa que tiene lugar en la diabetes, por mecanismos inicialmente adaptativos del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). En condiciones normales, el 90% de la glucosa filtrada por el riñón se reabsorbe por el (SGLT-2) en el túbulo proximal, y el 10% restante por el SGLT-1. En la DM2, el riñón responde al ambiente de hiperglucemia aumentando la reabsorción de glucosa a través de este transportador SGLT-2, contribuyendo a la hiperglucemia existente.

Incretinas

Como se ha comentado, las hormonas incretínicas gastrointestinales (principalmente GLP-1 -*Glucagon-like peptide-1*- y GIP -*Glucose-dependent insulintropic peptide*-) se producen en respuesta a la ingesta de nutrientes y potencian la secreción de insulina en el periodo postprandial. Se ha demostrado que su acción está alterada, disminuida o ausente en la DM2, contribuyendo a la hiperglucemia / patogénesis de la DM2.

Célula alfa pancreática

En pacientes con intolerancia hidrocarbonada y con DM2 existe un aumento en las concentraciones plasmáticas de glucagón (incluso en presencia de hiperglucemia e hiperinsulinemia, que deberían suprimir la secreción de glucagón), lo que muestra un aumento en la actividad de las células alfa pancreáticas. El incremento de glucagón empeora la resistencia hepática a la insulina y, unido a la mayor sensibilidad del hígado a su acción (la acción del glucagón), contribuyen al aumento de la producción hepática de glucosa.

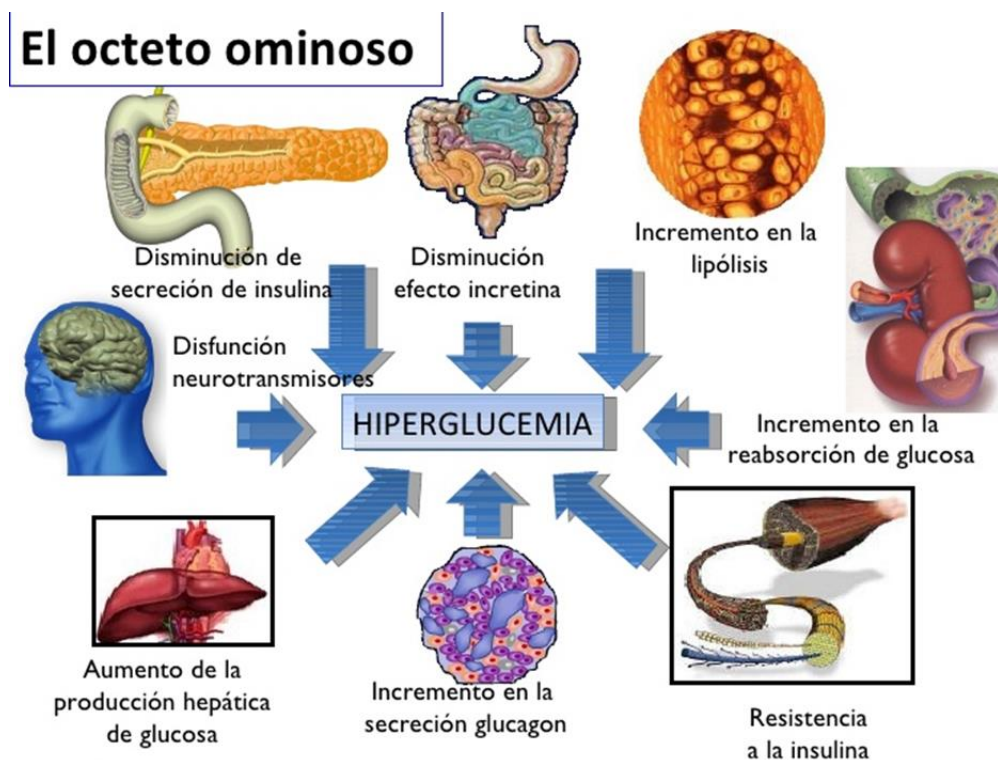


Figura.1.9 Mecanismos implicados en la patogénesis y progresión de la diabetes mellitus tipo 2

1.2.5 Efectos de la pérdida de peso

Según lo explicado anteriormente, el exceso de peso, o al menos el exceso de grasa corporal y especialmente con distribución central, subyace en las alteraciones que originan resistencia a la insulina y que, en caso de disfunción de la célula beta en individuos predispuestos, dan lugar a la diabetes. Por este motivo, sería interesante conocer si la actuación en las fases iniciales de este proceso puede evitar la progresión y aparición de diabetes, o mejorar su control una vez diagnosticada, principalmente actuando sobre el exceso de peso.

Se ha visto que la realización de ejercicio físico habitual contribuye a la disminución de grasa abdominal y visceral y a la resistencia a la insulina en mujeres⁴³.

Varios estudios han mostrado la disminución de los niveles de adipocitoquinas circulantes y otros marcadores inflamatorios con la pérdida de peso, conseguida tanto con cambios en el estilo de vida⁴⁴, como con fármacos (metformina^{45,46}, pioglitazona^{47,48}) e incluso cirugía bariátrica⁴⁹⁻⁵².

También múltiples estudios que demuestran que en población con mayor riesgo de diabetes, la intervención promoviendo cambios en el estilo de vida (con recomendaciones dietéticas y el aumento de ejercicio físico de manera regular) reduce la aparición de diabetes / enlentece la progresión a diabetes, lo que también quedó recogido en un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados⁵³. En uno de los estudios más importantes, el *Diabetes Prevention Program* (DPP) los cambios en el estilo de vida (dieta baja en grasas y calorías y 150 minutos semanales de ejercicio físico) se asociaron a una mayor pérdida de peso y menor incidencia de diabetes en personas con prediabetes, en comparación con placebo e incluso con Metformina^{54,55}.

En individuos con diabetes establecida, el estudio Look AHEAD (un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con 5145 pacientes con diabetes e IMC > 25 kg/m² asignados a un grupo de intervención intensiva sobre cambios en el estilo de vida o a un grupo control con un seguimiento convencional de su diabetes) demostró que la pérdida de un 8.6% del peso inicial en un año en el grupo de intervención mejoraba el control glucémico y otros factores de riesgo cardiovascular (cifras de TAS, TAD, TG, HDL-colesterol y albuminuria), frente a al grupo control (que al año presentaba una pérdida del 0,7% del peso)⁵⁶. Aunque a más largo plazo (10 años de seguimiento) esta mejoría en los FRCV no ha logrado demostrar una disminución en la morbi-mortalidad cardiovascular, la mejoría del control metabólico y de otros parámetros (como calidad de vida, disminución de los costes) hacen que las medidas intensivas sobre estilo de vida sean uno de los pilares del tratamiento de la diabetes⁵⁷.

1.3 Diabetes mellitus

1.3.1 Definición de diabetes mellitus. La diabetes mellitus tipo 2

La Diabetes Mellitus (DM) comprende un conjunto de enfermedades metabólicas de diversa etiología, caracterizadas por la presencia de hiperglucemia crónica, debida a defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o a ambos. Esta hiperglucemia a largo plazo se asocia con lesión vascular y disfunción de algunos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, vasos sanguíneos y corazón⁵⁸ (complicaciones micro y macroangiopáticas de la DM).

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se debe al defecto progresivo en la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas en el contexto de resistencia a la insulina⁵⁹. Es la forma predominante de DM y representa el 90-95% de los casos.

Las causas de DM2 no están bien aclaradas. La mayoría de los pacientes con DM2 tienen obesidad, que puede producir cierto grado de resistencia a la insulina. Entre los pacientes no obesos, muchos pueden presentar un incremento de grasa corporal, predominantemente a nivel abdominal. Tiene también una importante predisposición genética, aunque este aspecto aún no es bien conocido.

La hiperglucemia en la DM2 suele desarrollarse/aparecer de manera progresiva y no ser tan acusada en los estadios iniciales como para dar lugar a los síntomas clásicos de la DM (motivo por el cual la DM2 puede permanecer sin diagnosticar durante años), pero sí en grado suficiente para producir daño a nivel micro y macrovascular.

Aunque la DM2 es una patología heterogénea, con influencia de múltiples factores, ya se ha comentado que la obesidad está considerada como el principal factor de riesgo. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar DM2 es 93 veces mayor en mujeres⁶⁰ y 42 veces mayor en hombres⁶¹ que tienen obesidad severa frente a personas con normopeso.

El riesgo de desarrollar DM2 también aumenta con la edad y el sedentarismo, y es más frecuente en mujeres con DM gestacional previa, personas con HTA o DL y en ciertas razas o grupos étnicos (afroamericanos, indios americanos, raza hispana, población asiática,...)⁵⁹.

1.3.2 Epidemiología de la diabetes

La prevalencia de diabetes tipo 2 está incrementándose de manera importante en las últimas décadas, claramente relacionada con el aumento de la prevalencia de obesidad en todo el mundo.

Según datos de la Federación Internacional de la Diabetes (*International Diabetes Federation* - IDF), en 2014 había 387 millones de personas con diabetes, lo que supone una prevalencia mundial de un 8,3%, y el número de personas con diabetes tipo 2 está aumentando en todos los países. Cerca del 77% de estas personas sin diabetes viven en países de bajos o medianos ingresos^{62,63}.

Sobre la prevalencia de Diabetes en España, recientemente se ha publicado el estudio Di@bet.es, en el que se detectó que casi el 30% de la población presentaba alguna alteración en el metabolismo hidrocarbonado (diabetes, alteración de la glucemia basal, intolerancia hidrocarbonada). La prevalencia de Diabetes Mellitus ajustada por edad y sexo fue del 13.8%, y en aproximadamente la mitad de los casos (6.8%) la diabetes era desconocida previamente. La prevalencia de glucosa basal alterada, intolerancia hidrocarbonada y ambas entidades combinadas fue de 3,4%, 9,2% y 2,2%, respectivamente. Estas cifras de alteración en el metabolismo hidrocarbonado aumentaban con la edad y en varones⁶⁴.

1.3.3 Diagnóstico de diabetes mellitus

Clásicamente, el diagnóstico de DM se ha realizado según los valores de glucemia plasmática, tanto en ayunas como dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 g. Desde 2010, la ADA ha incorporado a los criterios diagnósticos la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), considerando en rango de diabetes los valores $\geq 6,5\%$. La determinación de HbA1c para el diagnóstico debe realizarse con un método que esté certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado al método de referencia del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

El diagnóstico de diabetes se realiza si se cumple al menos uno de los siguientes criterios, expuestos en la tabla 1.5⁵⁹:

Tabla 1.5: Criterios diagnósticos de diabetes

- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (se define el ayuno como la ausencia de ingesta calórica en al menos 8 horas) *
- Glucemia plasmática 2 horas tras SOG (75 g) ≥ 200 mg/dl (la SOG debe realizarse según la descripción de la OMS; con un preparado de glucosa que contenga 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua) *
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ (con un método certificado por el NGSP y estandarizado al DCCT) *
- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en cualquier momento, si existen síntomas de hiperglucemia

* Se recomienda repetir el test para confirmar el diagnóstico, en caso de ausencia de síntomas de hiperglucemia

El criterio de la HbA1c tiene varias ventajas frente a la glucemia plasmática basal y a la SOG, como mayor conveniencia (no se requiere ayuno), mayor estabilidad preanalítica y menor variabilidad en periodos de estrés y enfermedad, pero también algunos inconvenientes, como un mayor coste, disponibilidad limitada en determinadas zonas del mundo (países en vías de desarrollo), y que puede no mantener correlación con la glucemia media en determinadas circunstancias (etnias o razas con diferentes tasas de glicosilación, hemoglobinopatías, anemia,...).

En caso de que los valores de glucemia o de HbA1c se encuentren por encima de la normalidad, pero sin llegar / alcanzar a estos valores diagnósticos de diabetes, se definen las siguientes categorías, que pueden considerarse como Prediabetes⁵⁹:

Tabla 1.6: Situaciones de riesgo aumentado de desarrollar diabetes

Glucemia plasmática en ayunas 100-125 mg/dl	Glucosa alterada en ayunas
Glucemia plasmática 2 horas tras una SOG (75 g) 140-199 mg/dl	Intolerancia hidrocarbonada (IHC)
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) 5.7-6.4%	

Estas tres categorías suponen riesgo elevado de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular, por lo que se recomienda en estas personas establecer programas para la modificación del estilo de vida (educación nutricional, actividad física) y reducción de un 5-10% del peso corporal (si fuera preciso, por exceso de peso), y en algunos casos tratamiento farmacológico (Metformina), porque se ha demostrado que estas medidas disminuyen la evolución a diabetes⁵⁴.

1.3.4 Comorbilidades – complicaciones. Mortalidad en DM

Es bien conocida la relación entre la DM y ciertas complicaciones microvasculares⁶⁵:

- La retinopatía diabética es la causa más frecuente de ceguera en los adultos entre 20 y 74 años. Otras patologías oculares (como glaucoma o cataratas) son más frecuentes y aparecen más precozmente en las personas con diabetes.
- La nefropatía diabética ocurre en el 20-40% de los pacientes con DM, y es la primera causa de enfermedad renal crónica terminal. La excreción urinaria de albúmina (albuminuria) es también un marcador de aumento del riesgo cardiovascular.
- La neuropatía diabética puede afectar en diferentes localizaciones, dando lugar a manifestaciones clínicas diversas. Las formas más frecuentes son la polineuropatía diabética periférica y la neuropatía autonómica.

Asimismo, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad de las personas con diabetes, dado que frecuentemente se asocian otros

factores de riesgo como la HTA y la DL aterogénica, añadido a que la DM por sí misma confiere también riesgo, de manera independiente⁶⁶.

Se ha demostrado que el control glucémico estricto previene o retrasa la aparición y/o enlentece progresión de estas complicaciones, en ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados en diabetes tipo 2. En el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) se demostró una disminución de un 25% en la tasa de complicaciones microvasculares en la rama de control glucémico intensivo (HbA1c mediana de 7%) frente a la de tratamiento convencional (HbA1c 7,9%), y que cada disminución de 1% de HbA1c se asocia con la disminución en un 37% en el riesgo de complicaciones microvasculares y de un 43% en el riesgo de amputación o muerte por enfermedad arterial periférica⁶⁷⁻⁶⁹. Los estudios de Kumamoto⁷⁰, ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)⁷¹, ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease—Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*)⁷² y VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*)⁷³ también demostraron una disminución en la aparición y en la progresión de las complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo.

También hay evidencia de que el control glucémico intensivo en pacientes de reciente diagnóstico puede disminuir las tasas de enfermedad cardiovascular a largo plazo. En el UKPDS se observó una reducción no significativa de un 16% en complicaciones cardiovasculares (infarto de miocardio letal y no letal, muerte súbita) en el grupo de tratamiento intensivo, y a más largo plazo, 10 años después de terminar el estudio, en el seguimiento de estos pacientes sí se observó una disminución estadísticamente significativa de infarto de miocardio y mortalidad por todas las causas⁷⁴. En los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT anteriormente comentados no se encontró una disminución significativa en la incidencia de enfermedad cardiovascular con el tratamiento intensivo, lo cual podría estar en relación con el mayor tiempo de evolución de diabetes en los pacientes que participaron en estos estudios (con respecto al UKPDS) y que presentaban factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular conocida, lo que sugeriría que en este tipo de pacientes una intensificación del tratamiento (con sus riesgos asociados, como la hipoglucemia, ganancia de peso,...) puede no añadir beneficios sobre el riesgo cardiovascular.

En resumen, la disminución de la Hb A1c a un valor de 7% o inferior ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes, y si se consigue de manera temprana tras el diagnóstico, también disminuye la enfermedad macrovascular, por lo que 7% es un objetivo razonable en la mayoría de los adultos con diabetes (tabla 7). En algunas personas pueden buscarse objetivos más estrictos (Hb A1c < 6.5%), si puede lograrse sin un aumento de hipoglucemias u otros efectos adversos derivados del tratamiento. En otros pacientes, especialmente con mayor duración de la diabetes, edad avanzada, complicaciones micro o macrovasculares, historia de hipoglucemias severas,..., puede flexibilizarse el objetivo de control, y ser aceptable una Hb A1c de alrededor de 8%.

En el tratamiento de la DM debe incluirse también el manejo de todos los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y sedentarismo)^{66,75}.

Tabla 1.7: Resumen de las recomendaciones de control glucémico, de TA y lípidos (ADA 2015)

Control glucémico	HbA1c	< 7% *
	Glucemia preprandial	80-130 *
	Glucemia postprandial (2 horas)	< 180 *
Presión arterial	Presión arterial	< 140/90 **
Perfil lipídico	cLDL	< 100 mg/dl
	cHDL	> 40mg/dl (hombres) > 50 mg/dl (mujeres)
	TG	< 150 mg/dl
<p>* Individualizar en cada caso según edad, tiempo de evolución de la diabetes, comorbilidades asociadas, enfermedad cardiovascular o complicaciones microvasculares avanzadas, hipoglucemias inadvertidas,...</p> <p>** TA < 130/80 en algunos casos, como pacientes más jóvenes y si pueden alcanzarse estos objetivos sin efectos secundarios</p>		

1.3.5 Tratamiento médico de la DM2

Como se ha comentado anteriormente, la DM2 es una enfermedad progresiva y habitualmente su curso natural es la pérdida de la capacidad de secreción de insulina a lo largo del tiempo, lo que implica la necesidad de intensificar el tratamiento / ir añadiendo más fármacos para lograr un buen control. Esto tiene su importancia, ya que un adecuado control glucémico disminuye el riesgo de enfermedad macrovascular y mortalidad, y este efecto se mantiene incluso años después. (IDF)

Debido a sus beneficios sobre el control glucémico y otros FRCV, los cambios en el estilo de vida encaminados a la pérdida de peso y el aumento de la actividad física deben ser un componente principal del tratamiento de la DM2.

Además de estas medidas nutricionales y de actividad física, suele ser necesaria la incorporación de tratamiento farmacológico, cuya finalidad es conseguir un buen control metabólico con la máxima seguridad posible, por lo que el objetivo de HbA1c debe individualizarse en cada persona, sopesando el beneficio de un control más estricto sobre las complicaciones microvasculares y el riesgo de hipoglucemia. Algunos de los factores que deben considerarse son tiempo de evolución de la diabetes, la edad, riesgo de hipoglucemia, las comorbilidades asociadas, la motivación de cada paciente,... (en personas > 70 años, con duración de diabetes > 10 años o con mayor riesgo de hipoglucemias puede plantearse como objetivo terapéutico una Hb A1c más elevada). Por este motivo, la elección de los fármacos a emplear debe ser individualizada en cada persona, según los potenciales efectos secundarios, coste, efecto sobre el peso, riesgo de hipoglucemias, y teniendo también en cuenta las preferencias del paciente y sus objetivos de control⁷⁶. Sin embargo, estos fármacos tienen una eficacia limitada en personas con obesidad severa, y algunos de ellos, incluyendo la insulina, pueden conllevar un aumento de peso. Afortunadamente, en los últimos años han aparecido nuevos grupos terapéuticos que además de controlar los niveles de glucemia, pueden tener un efecto beneficioso sobre la pérdida de peso (análogos del receptor de GLP-1, inhibidores del SGLT-2)(figura 1.10).

Dada la alteración progresiva en la acción y secreción de la insulina que ocurre en la DM2, se hace imprescindible un seguimiento continuo y la intensificación del tratamiento, aumentando dosis y/o añadiendo nuevos fármacos, según se va deteriorando el control glucémico (a partir de valores de HbA1c superiores a 6,5-7%,

según las diferentes guías, e individualizando según las características de cada paciente), y con pautas terapéuticas cada vez más complejas hasta llegar a las múltiples dosis de insulina.

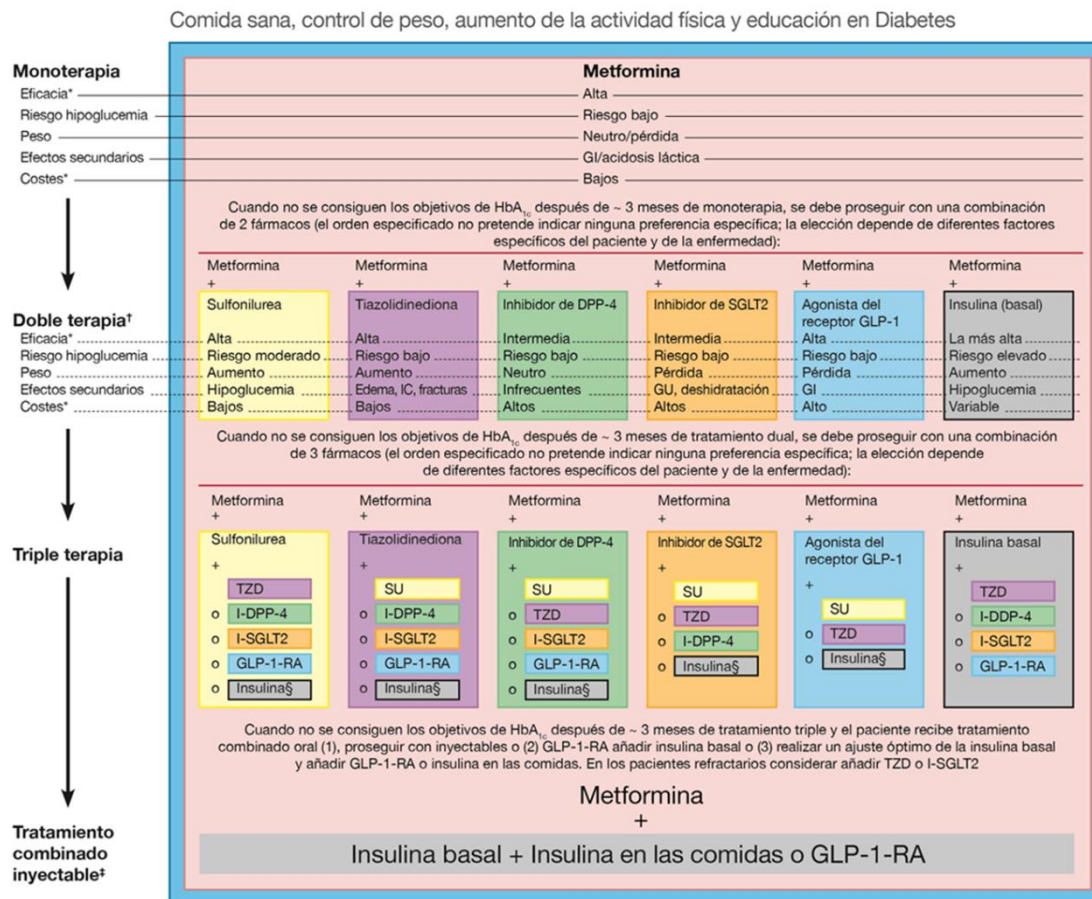


Figura 1.10: Esquema de escalonamiento terapéutico propuesto por la ADA y EASD

1.4 Cirugía bariátrica / cirugía metabólica

Por cirugía bariátrica (CB) se entiende cualquier procedimiento quirúrgico cuyo objetivo principal es la reducción del exceso de peso. En personas con obesidad mórbida es difícil lograr y mantener una pérdida de peso significativa. La cirugía bariátrica es la herramienta más efectiva para alcanzar esta disminución de peso y que sea mantenida en el tiempo, superando con creces los resultados de tratamientos médicos.

1.4.1 Indicaciones de la cirugía bariátrica

Inicialmente se consideraba que un paciente podía ser candidato a cirugía para el tratamiento de la obesidad cuando el peso excedía 45 kg o el 100% del peso ideal. A partir de 1991, un comité de expertos del *National Institute of Health* estadounidense norteamericano estableció la indicación de cirugía según niveles del IMC, considerando posibles candidatos a los pacientes con un $IMC \geq 40$ o $IMC \geq 35$ asociado a comorbilidades mayores de alto riesgo (como patología cardiovascular, síndrome de apnea obstructiva del sueño, diabetes, problemas de salud que interfieran en la vida diaria como osteoartropatía grave,...)⁷⁷. En España, la SEEDO y la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) establecieron, además de estas condiciones mínimas, una serie de requisitos que deben cumplir los pacientes candidatos a cirugía bariátrica y que se exponen en la tabla 1.8^{2,78}.

Tabla 1.8: Criterios de selección de pacientes candidatos a cirugía bariátrica

- Edad comprendida entre 18-55 años, salvo excepciones y a criterio de los especialistas (equipo multidisciplinar)
- $IMC \geq 40$ o $IMC \geq 35$ asociado a comorbilidades mayores susceptibles de mejorar tras la pérdida de peso (DM, HTA, DL, SAOS)
- Obesidad mórbida de > 5 años de evolución
- Fracasos continuados a tratamientos convencionales debidamente supervisados
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean la causa de la obesidad
- Estabilidad psicológica:
 - Ausencia de abuso de alcohol o drogas
 - Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa)
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal
- Compromiso de adhesión a las norma de seguimiento tras la cirugía
- Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita)
- Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año postcirugía

1.4.2 Técnicas de cirugía bariátrica

Existen multitud de técnicas quirúrgicas para la obesidad, sin que exista una intervención ideal, sino que suele elegirse la más apropiada para cada paciente en cada caso, según sus necesidades y características.

Inicialmente los procedimientos de cirugía bariátrica se clasificaron según el mecanismo que presumiblemente producía la pérdida de peso (tabla 1.9):

- Técnicas restrictivas, cuyo objetivo es la disminución de la ingesta calórica, para lo cual se reduce la capacidad gástrica, creando un pequeño reservorio de dimensiones pequeñas.
- Técnicas malabsortivas, en las que se busca una disminución de la absorción de calorías mediante la derivación del intestino
- Técnicas mixtas, que combinan componente restrictivo y malabsortivo

Tabla 1.9: Técnicas quirúrgicas de cirugía bariátrica más habituales

Restrictivas	Gastroplastia vertical bandeada Gastroplastia vertical anillada Banda gástrica ajustable Gastrectomía vertical
Malabsortivas	Derivación bilio-pancreática Cruce duodenal SADIS
Mixtas	Bypass gástrico en Y de Roux
SADIS: <i>Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy</i>	

1.4.2.1 Gastroplastia vertical bandeada (GVB) o anillada (GVA)

La gastroplastia se basa en la restricción alimentaria mediante la separación del estómago en dos compartimentos: uno proximal, de pequeña capacidad (15-30 ml), llamado reservorio, que desemboca en el otro compartimento, constituido por el resto de la cavidad gástrica, a través de un estrecho paso artificial creado para evitar el paso rápido de los alimentos a través del estómago.

Técnica de la GVB de Mason

Se realiza una sutura vertical mediante la introducción de una grapadora (TEA90B), a través de una ventana gástrica confeccionada justo por encima de la incisura angularis, en dirección hacia el ángulo de His, creándose así un reservorio vertical de unos 25-30 mL de capacidad. Posteriormente se coloca una banda de material sintético (polipropileno, marlex, dacrón...) de 7 x 1,5 cm alrededor de la ventana circular y la curvatura menor gástrica. Se tutoriza el reservorio con una sonda nasogástrica de 32 F, que permite crear un estoma calibrado de 12 mm⁷⁹ (figura 1.11).

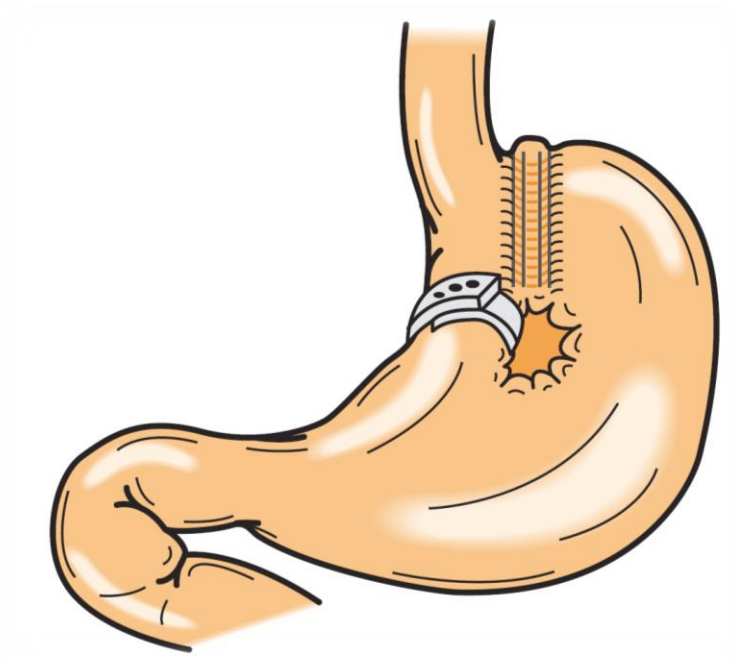


Figura 1.11: Representación esquemática de la gastroplastía vertical bandeada

En la **Gastroplastía vertical anillada**, en un intento de simplificar la técnica, no es necesario confeccionar una ventana transgástrica y se realiza un grapado vertical con una grapadora TEA90BN, cuya culata está desprovista de grapas y servirá como orificio de salida de la gastroplastía. En esta intervención la banda se sustituye por un anillo de silástico⁸⁰ (figura 1.12).

Son técnicas más sencillas que otros procedimientos, con pero con una eficacia limitada en cuanto a la pérdida de peso a largo plazo, y un alto porcentaje de pacientes requieren

reintervención y/o reconversiones a otra técnica quirúrgica. Por este motivo, han ido cayendo en desuso, según los registros de cirugía bariátrica a nivel mundial recogidos por la *International Federation of Surgery for Obesity* (IFSO): en 2003 la GVB tanto por vía abierta como laparoscópica representaba el 5,43% de todos los procedimientos de CB (según este mismo registro, en España la GVB supuso el 1% de las CB realizadas)⁸¹, mientras que en 2008 había descendido al 1,1% de todas las cirugías⁸².

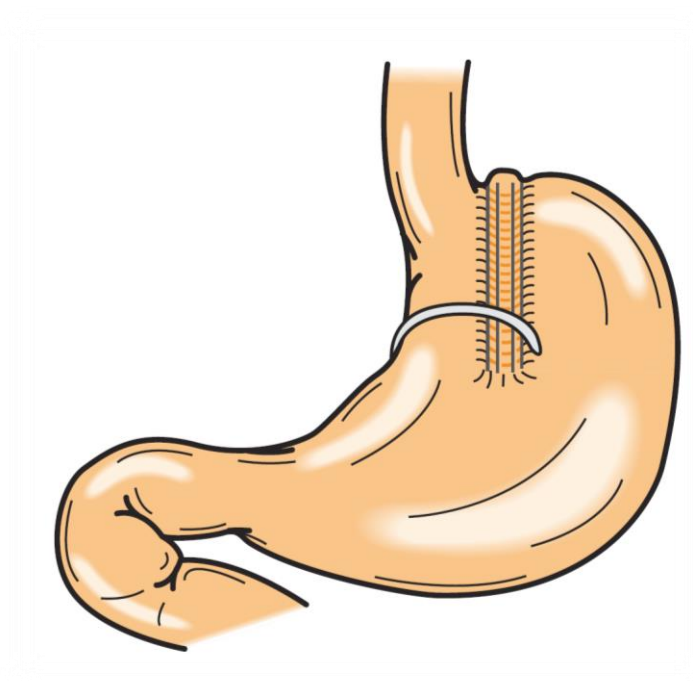


Figura 1.12: Representación esquemática de la gastroplastia vertical anillada

1.4.2.2 Banda gástrica ajustable (BGA)

Esta técnica consiste en la creación de un pequeño reservorio gástrico de unos 15-20 ml rodeando la parte superior del estómago con una banda, dejando un pequeño estoma. La banda más empleada actualmente es una tira de silicona de 13 mm de ancho dotada de una cámara interior expandible, que al cerrarse forma un anillo de unos 10 cm de diámetro. Esta banda se conecta por uno de sus extremos, a través de un tubo hueco del mismo material, a un puerto de acceso subcutáneo, que es un reservorio de titanio que se ancla a nivel de la aponeurosis anterior y que permite el ajuste percutáneo del diámetro del estoma mediante la infusión de suero salino (figura 1.13). A largo plazo se

han descrito pérdidas porcentuales de sobrepeso de alrededor del 47%⁸³. Es el procedimiento menos invasivo, fácilmente reversible, y presenta bajas tasas de mortalidad⁸⁴, aunque las complicaciones a largo plazo (como esofagitis, dilatación del reservorio gástrico o del esófago, migración de la banda,...) pueden presentarse en hasta el 50% de los pacientes y precisar reintervenciones hasta en el 30% de los pacientes^{85,86}.



Figura 1.13: Representación esquemática de la banda gástrica ajustable

1.4.2.3 Gastrectomía vertical, tubular o en manga (*sleeve gastrectomy*)

Se crea un reservorio tubular gástrico guiado por una sonda orogástrica de Fouchet calibrada a 42 Fr (14 mm), seccionando la curvatura mayor gástrica desde 6 cm proximal al píloro hasta el fundus. De esta manera se reduce el volumen gástrico en aproximadamente un 70-80% (figura 1.14). Es una técnica cuya importancia ha ido aumentando en los últimos años, a la vista de los resultados satisfactorios observados cuando se realizaba como primer paso para una posterior cirugía malabsortiva en pacientes superobesos o con elevado riesgo quirúrgico.

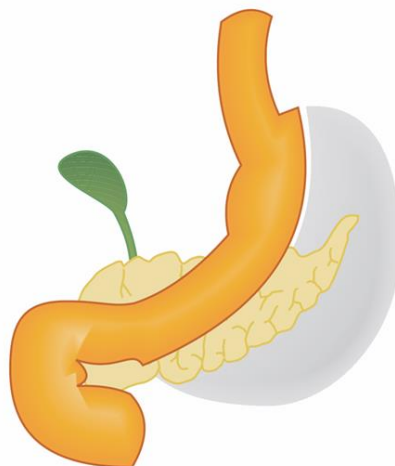


Figura 1.14: Representación esquemática de la gastrectomía vertical

1.4.2.4 Bypass gástrico en Y de Roux (BPG)

Se trata de un procedimiento mixto, de predominio restrictivo. En él se constituye un reservorio gástrico, habitualmente vertical, de unos 15-30 ml de capacidad, con un orificio de salida estrecho junto con una anastomosis gastrointestinal, cuya longitud determina el grado de malabsorción. El yeyuno se secciona a una distancia que permita una anastomosis gastroyeyunal sin tensión (30-60 cm a partir del ángulo de Treitz) y la parte distal a esta sección se asciende por la vía más corta y se anastomosa con el reservorio del estómago, formando el asa alimentaria o de Roux. La parte proximal a la división (parte del estómago, duodeno y una parte de yeyuno) constituyen el asa bilio-pancreática, donde se vierten las secreciones biliares y pancreáticas necesarias para la absorción de los nutrientes, que se anastomosa de manera latero-terminal al asa alimentaria, a una distancia de entre 75 y 200 cm (figura 1.15). Esta distancia (longitud del asa alimentaria) determina el grado de malabsorción, de manera que en individuos más obesos puede realizarse el llamado BPG distal, en el que la anastomosis se realiza a unos 250 cm, para buscar un mayor componente malabsortivo.

Por sus resultados en eficacia y seguridad el BPG se considera la técnica de referencia en cirugía bariátrica, y supone el 46,6% de las CB realizadas a nivel mundial, según el registro de la IFSO en 2011⁸⁷

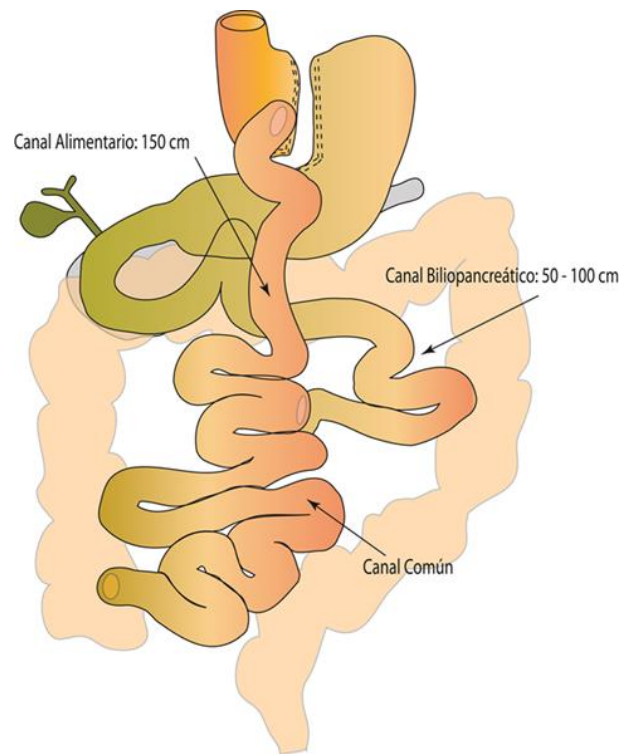


Figura 1.15: Representación esquemática del bypass gástrico

Una variante del bypass gástrico es la técnica de Torres y Oca, que se realizó en nuestro hospital, es aquella en la que se elabora un reservorio gástrico de 50 cc mediante doble grapado con TA Bariátrica 90B® en curvatura menor gástrica. La longitud de las asas, desde el ángulo de Treitz, es de 80 cm el asa biliopancreática y 120 cm de asa alimentaria. Se realiza una anastomosis yeyunoyeyunal (pie de asa) laterolateral manual y posteriormente ascenso del asa alimentaria retrocólico-antegástrico y anastomosis gastroyeyunal con grapadora circular (figura 1.16)⁸⁸.

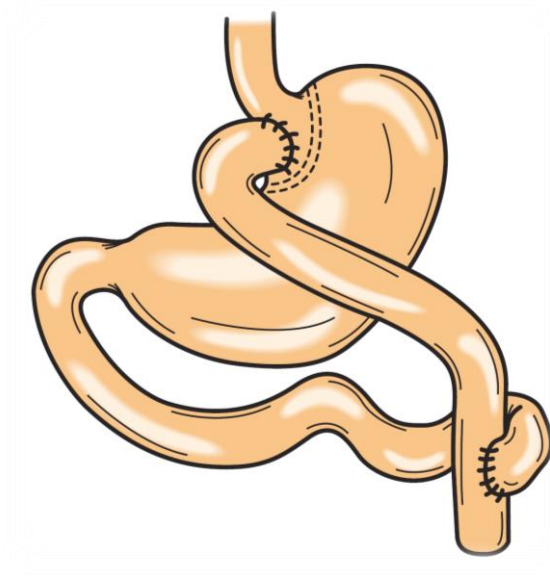


Figura 1.16: Representación esquemática del bypass gástrico según técnica de Torres y Oca

Otra técnica también empleada es la técnica de Salmon, realizada como segunda intervención tras fracaso de una GVB. En este procedimiento, al existir una gastroplastia previa, se realiza un grapado gástrico horizontal por debajo de la gastroplastia y el bypass (como se ha descrito anteriormente) se anastomosa sobre el fundus gástrico⁸⁹ (figura 1.17).

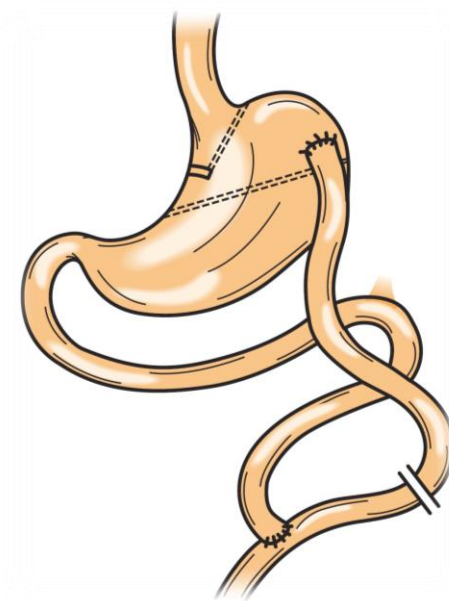


Figura 1.17: Representación esquemática de bypass gástrico según técnica de Salmon

1.4.2.5 Derivación bilio-pancreática (DBP)

En la DBP, según la técnica clásica de Scopinaro, se realiza una gastrectomía parcial distal, dejando un remanente gástrico de capacidad variable (200-500 ml, frecuentemente de unos 300 ml). Se mide el intestino delgado desde el ciego, y se realiza una sección del íleon a 250 cm de la válvula íleo-cecal. Con el extremo distal se realiza una anastomosis gastrointestinal, conformando el canal alimentario, que suele tener una longitud de entre 200 y 300 cm. El extremo proximal (que conforma el canal biliopancreático, transportando la bilis y el jugo pancreático) se anastomosa al íleon terminal a una distancia de 50 cm de la válvula íleo-cecal, formando el canal común, donde se produce la absorción de nutrientes⁹⁰ (figura 1.18).

En España se ha empleado una variante introducida por Larrad (técnica de Larrad). En ella, se realiza una gastrectomía subcardial (dejando un menor reservorio gástrico), se construye un canal biliopancreático corto (50-75 cm desde el ángulo de Treitz), el canal alimentario está constituido por la mayor parte de intestino delgado (más de 300 cm) y se mantiene el canal común de 50 cm⁹¹ (figura 1.18).

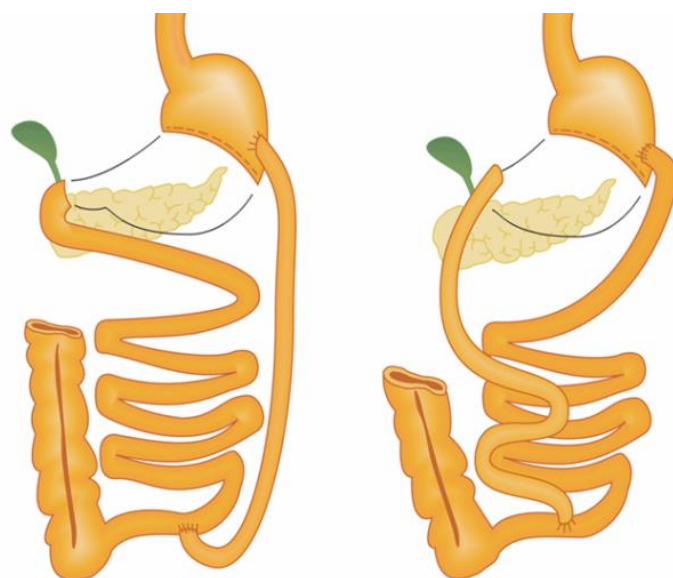


Figura 1.18: Representación esquemática de la derivación biliopancreática según la técnica de Scopinaro (izquierda) y según la técnica de Larrad (derecha)

Otra variante utilizada en España fue introducida por Joaquín Resa en el Hospital Royo Vilanova de Zaragoza en el año 2000, en la que dejaba el estómago distal (tras evidenciar ausencia de patología gástrica) y se confeccionaba un canal común de 60 cm y un asa alimentaria variable entre 200 y 300 cm, dependiendo de las características del paciente⁹².

1.4.2.6 Cruce duodenal (CD)

En el cruce duodenal se realiza una gastrectomía longitudinal con la curvatura gástrica menor tutorizado con una sonda de 48-60 Fr y una sección del duodeno a unos 4-5 cm del píloro. Tras medir la longitud total del intestino delgado, se secciona a unos 250 cm de la válvula íleo-cecal (40% de la longitud total de intestino delgado) y el extremo distal del íleon se asciende para anastomosarse con el extremo proximal del duodeno. El extremo proximal del íleon (final del asa biliopancreática) se une al asa alimentaria con una anastomosis término-lateral a unos 50-100 cm de la válvula íleo-cecal, constituyendo el canal común⁹³ (figura 1.19).

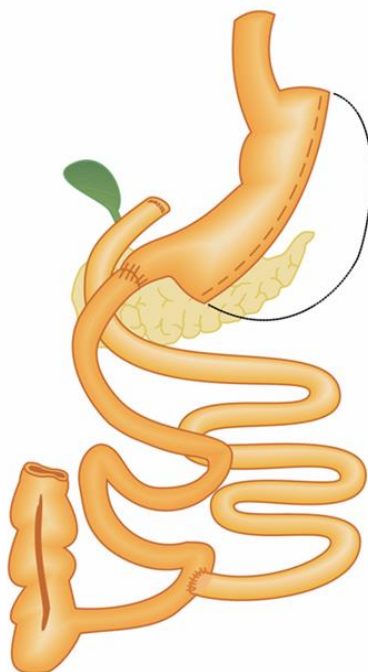


Figura 1.19: Representación esquemática del cruce duodenal

En el Hospital Clínico San Carlos se realiza también desde 2007 una variante de esta intervención, la anastomosis duodeno-ileal en asa única con gastrectomía vertical (SADI-S, de su nombre en inglés *single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy*)⁹⁴. Consiste en la realización de una gastrectomía vertical tutorizada con una sonda de 54 Fr (18 mm), una sección duodenal con posterior anastomosis término-lateral al íleon, a unos 250 cm de la válvula íleo-cecal, creando un canal biliopancreático largo y un asa común-alimentaria de 250 cm (figura 1.20). Los resultados sobre el exceso de peso medio perdido durante 5 años se mantienen prácticamente inalterables, alrededor del 95%^{94,95}. Esta técnica tiene algunas ventajas adicionales respecto a la derivación biliopancreática tipo Scopinaro: se preserva el píloro, por lo que la incidencia de síndrome de dumping es menor; la conservación de la cámara gástrica (aunque reducida) y la primera porción duodenal mantiene intactas la formación de pepsina, factor intrínseco, gastrina, así como una adecuada absorción de hierro. Con respecto al cruce duodenal, la anastomosis en un asa sin realización de un asa en Y de Roux y sin necesidad de abrir el mesenterio (con riesgo de herniaciones), simplifica la técnica y reduce las complicaciones.

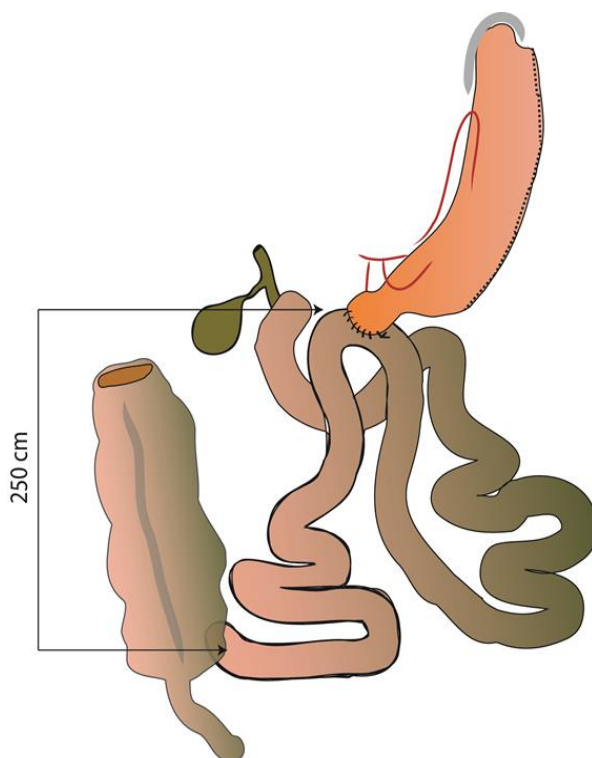


Figura 1.20: Representación esquemática de SADI-S

1.4.3 Tendencia de las diferentes técnicas de cirugía bariátrica

Como ya se ha comentado, la obesidad es una patología creciente a nivel mundial, y el tratamiento más eficaz en cuanto a pérdida de peso y mantenimiento de esta pérdida es el tratamiento quirúrgico. Por este motivo, cada vez cobra más importancia saber qué tipos de procedimientos se realizan y en qué porcentaje de población. Desde 1998, la IFSO realiza publicaciones periódicas con estos datos (número y tipo de intervenciones de cirugía bariátrica) a nivel mundial y por países, recogidos mediante encuestas realizadas a las 54 naciones y sociedades nacionales que forman parte de la IFSO. Esto proporciona información sobre la situación actual y las tendencias de la cirugía bariátrica en los últimos años^{81,82,87,96}.

Según los datos del registro más reciente⁹⁶, en el año 2013 se realizaron 468.609 procedimientos en el mundo, lo que representa el 0,01% de la población de estas 54 naciones. El 95,7% fueron cirugías laparoscópicas. La región de Estados Unidos/Canadá fue la región con mayor número de procedimientos (154.276). En Europa se realizaron 125.185 intervenciones, lo que representa el 0,0139% de la población.

La técnica quirúrgica empleada con mayor frecuencia a nivel mundial fue el bypass gástrico (45% de los procedimientos) (figura 1.21), mientras que en Europa este año fue superado por la gastrectomía vertical (43% GV, 35,5% BPG), que ha ido ganando importancia progresivamente (figura 1.22).

En España, según datos recogidos en este mismo estudio (del registro nacional, aunque pueda estar incompleto), se realizaron 2425 intervenciones (98,4% por vía laparoscópica), lo que supone un 0,0052% de una población de 46.647.421 habitantes. Se realizaron 1029 bypass gástricos (43,4%), 818 gastrectomías verticales (33,7%), 329 intervenciones de derivación biliopancreática/cruce duodenal (13,6%), 150 mini-bypass gástrico (6,2%), 28 bandas gástricas ajustables (1,15%), 23 plicaturas gástricas (0,9%) y ninguna gastroplastia vertical bandeada.

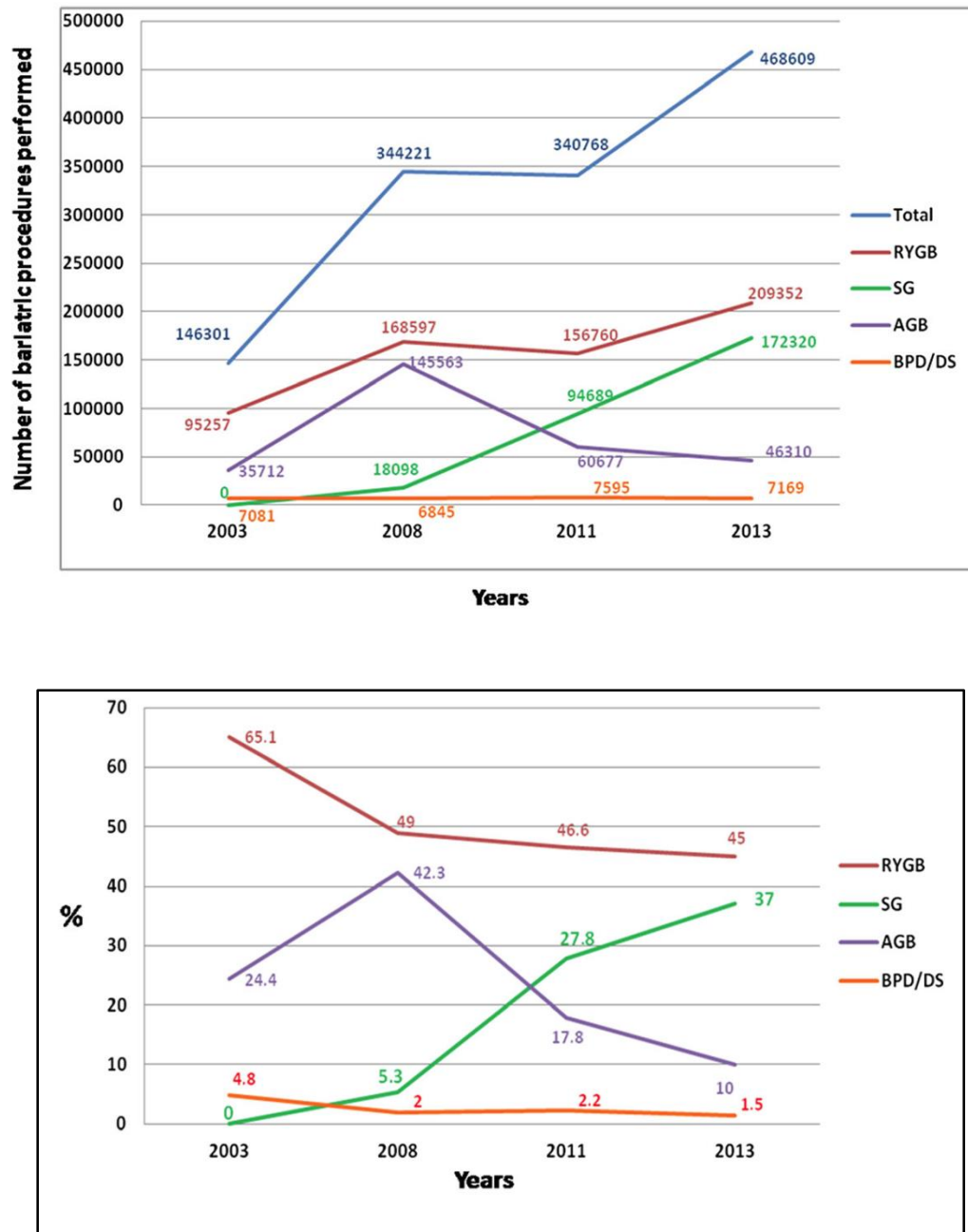


Figura 1.21: Tendencia en el porcentaje de cada técnica a nivel mundial (gráfico superior) y europeo (grafico inferior) entre 2003-2013

1.4.4 Resultados de la cirugía bariátrica. Cirugía metabólica

El objetivo inicial de la cirugía bariátrica es conseguir una pérdida de peso significativa y mantenida a largo plazo. En este aspecto los resultados varían según las diferentes técnicas quirúrgicas.

En 2004 se publicó un metaanálisis sobre cirugía bariátrica¹⁶, con datos de 136 estudios, incluyendo 22.044 pacientes: 19% varones y 72% mujeres (8% desconocido), 39 años de edad media y con un IMC medio en 16944 pacientes de 46.9 (rango 32.3-68.8). La media de porcentaje de peso perdido es de 61.2% para todos los pacientes. Los detalles de cada técnica se recogen en la tabla 1.10.

Tabla 1.10: Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) según las técnicas quirúrgicas

	Nº Pacientes	PSP medio (IC 95%)
Total	10172	61,2% (58,1-64,4)
Gastroplastia	506	68,2% (61,5-74,8)
Banda gástrica	1848	43,5% (40,7-54,2)
Bypass gástrico	4204	61,6% (56,7-66,5)
DBP/CD	2480	70,1% (66,3-73,9)
IC 95%: Intervalo de confianza 95%		
DBP/CD: Derivación bilio-pancreática/Cruce duodenal		

En cuanto a los resultados de otras intervenciones descritas:

- con la técnica de Larrad se han obtenido pérdidas de exceso de peso de $77,8 \pm 11,2\%$ a los 10 años (estabilizado desde los 2 años postcirugía) en pacientes con obesidad mórbida, y de $63,2 \pm 11,8\%$ en super-obesidad mórbida, con unas tasas de mortalidad en el periodo perioperatorio del 0,87%⁹¹.
- con el SADI-S se ha descrito pérdida de exceso de peso de 94,7% en el primer año, mantenida a tres años⁹⁴.

Las tasas de mortalidad global de todas las cirugías bariátricas son del 0,28% en los primeros 30 días tras la intervención, siendo menores en los procedimientos restrictivos, seguidos de los restrictivos-malabsortivos (BPG) y mayores en los malabsortivos, y del 0,35% entre los 30 días y 2 años, También tienen menor tasa de mortalidad en el postoperatorio inmediato los procedimientos laparoscópicos frente a las cirugías abiertas⁹⁷.

En el metaanálisis de Buchwald anteriormente referido¹⁶ también se analizaba la evolución de otras comorbilidades asociadas a la obesidad. Entre los estudios que hacían referencia a resolución de diabetes tipo 2, 1417 de 1846 pacientes (76.8%)

presentaron resolución completa, definida como la posibilidad de suspender la medicación hipoglucemiante y mantener glucemias dentro del rango de normalidad. De los estudios que incluían resolución o mejoría o sólo mejoría, 414 de 485 pacientes (86%) presentaron resolución o mejoría. Los resultados para cada tipo de intervención de las analizadas se muestran en la tabla 1.11. La hiperlipemia mejoró en un 70% de los pacientes, la hipertensión arterial se resolvió en el 61,7% de los pacientes y un 78,5% experimentaron resolución o mejoría. La apnea obstructiva del sueño se resolvió en el 85,7% de los pacientes.

Tabla 1.11: Mejoría en el control glucémico tras cirugía bariátrica

	Resolución		Resolución o mejoría	
	Nº pacientes evaluados	Resolución	Nº pacientes evaluados	Resolución o mejoría
Total	1846	1417 (76,5%)	485	414 (85,4%)
Gastroplastia	66	45 (68,2)	38	34 (89,5)
Banda gástrica	205	98 (47,8%)	217	174 (80,2%)
Bypass gástrico	989	929 (83,2%)	127	115 (90,6%)
BPG/CD	288	282 (97,9%)	101	89 (88,1%)
IC 95%: Intervalo de confianza 95%				
BPG/CD: Derivación bilio-pancreática/Cruce duodenal				

Uno de los estudios más importantes sobre cirugía bariátrica es el *Swedish Obese Subjects (SOS) trial*, el primer estudio de intervención prospectivo y controlado, con seguimiento a largo plazo, que incluye 4047 pacientes con obesidad: 2010 pacientes sometidos a cirugía bariátrica (13% BPG, 19% banda gástrica y 68% GVB), pareados con controles obesos que recibieron los tratamientos habituales. En el seguimiento a 2 y 10 años observaron una mayor pérdida de peso en el grupo de cirugía (en el grupo control, aumento de peso de un 0,1% y 1,6% respecto al peso inicial a los 2 y 10 años, respectivamente, y en el grupo de cirugía disminución del 23,4% y del 16,1%) y una mayor remisión de diabetes, hipertensión, hiperuricemia, hipertrigliceridemia y niveles bajos de colesterol-HDL, así como menor incidencia de diabetes, hipertrigliceridemia e hiperuricemia en el grupo de cirugía^{17,98}. A 15 años se mantiene la menor incidencia de

diabetes tipo 2: de 1658 pacientes sometidos a cirugía, en este periodo de seguimiento 110 pacientes desarrollaron DM2, frente a 392 pacientes entre 1771 pacientes del grupo control, lo que supone una incidencia de 6,8 frente a 28,4 casos por 1000 personas-año, respectivamente⁹⁹. En el seguimiento a 20 años se mantiene esa menor incidencia de diabetes tipo 2 en el grupo de cirugía, así como menores tasas de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y de cáncer en las mujeres, y también se observó una reducción en la mortalidad total en el grupo de cirugía¹⁰⁰.

1.4.5 Cirugía metabólica

A la vista de los resultados publicados sobre cirugía gastrointestinal, hay evidencia suficiente que demuestra que estas intervenciones no sólo inducen una importante pérdida de peso sino también una franca mejoría de la diabetes, hipertensión y dislipemia^{16,101,102}, y que estos cambios metabólicos con frecuencia preceden a la pérdida de peso. Por este motivo, se está adoptando el término “metabólica” para estas intervenciones, en vez de “bariátrica”, que hace más referencia al peso, dados los efectos de estas cirugías sobre el síndrome metabólico y reflejando la naturaleza metabólica de su mecanismos de acción. (Rubino).

En España, las principales sociedades nacionales encargadas del estudio de la diabetes, obesidad y cirugía (SEEN-SECO-SEEDO-SED) publicaron un documento de posicionamiento sobre el papel de la cirugía metabólica en la diabetes tipo 2, definiéndola como la aplicación de los procedimientos quirúrgicos encaminados al tratamiento de la diabetes tipo 2 y de los factores de riesgo cardiometabólicos susceptibles de mejoría¹⁰³, buscando alcanzar los objetivos mínimos de control metabólico (con/sin tratamiento farmacológico coadyuvante): HbA1c < 7 %, cLDL < 100 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL, cHDL > 40 mg/dL (hombres) y > 50 mg/dL (mujeres), así como de PA < 140/80 mm Hg. Estaría indicada en pacientes con IMC \geq 35 kg/m², especialmente si la diabetes o sus comorbilidades son difíciles de controlar con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico (nivel de evidencia B), y podría considerarse también en pacientes con IMC 30-35 que cumplan ciertos requisitos (detallados en el siguiente apartado).

1.4.6 Cirugía en IMC < 35

El IMC no siempre predice el grado de adiposidad corporal ni su distribución (como la adiposidad visceral y sus alteraciones metabólicas asociadas ya descritas, como la resistencia insulínica), por lo que puede no reflejar el perfil de riesgo metabólico de los pacientes ni la morbi-mortalidad asociada a la diabetes. Tampoco hay evidencia de que un cierto punto de corte del IMC sea predictor de un adecuado control metabólico tras la cirugía gastrointestinal. Varios estudios han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con obesidad mórbida, y que estos procedimientos mejoran drásticamente la hiperlipemia, hipertensión arterial y la hiperglucemia en sujetos no obesos, disminuyendo el riesgo cardiovascular en pacientes seleccionados. Por estos motivos, parece inapropiado que el IMC siga siendo el único criterio empleado para seleccionar los pacientes para un tratamiento quirúrgico de su diabetes o síndrome metabólico^{104,105}.

En el *Swedish Obese Subjects (SOS) trial* analizaron sus resultados de 10 y 15 años de seguimiento clasificando a los pacientes según cumplieran o no los criterios vigentes de cirugía bariátrica (IMC ≥ 40 o IMC 35-40 con comorbilidades), y encontraron que la cirugía mejoraba tanto los factores de riesgo cardiovascular (niveles de glucosa, insulina, lípidos, presión arterial,...) como la incidencia de diabetes independientemente de si se cumplían o no los criterios de cirugía¹⁰⁶. Tampoco encontraron asociación entre el IMC preoperatorio y los beneficios de la cirugía sobre prevención ni remisión de diabetes^{99,107}, incidencia de eventos cardiovasculares¹⁰⁸, cáncer¹⁰⁹, mortalidad global¹¹⁰. Por estos hallazgos, ellos sugieren que los puntos de corte de IMC tienen un uso limitado para la indicación de cirugía bariátrica, si el objetivo es la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular y la prevención de la diabetes.

En los últimos años cada vez hay más evidencia sobre los resultados de cirugía bariátrica/metabólica en personas con IMC < 35.

En un estudio retrospectivo de 1119 pacientes con IMC medio 33,1% (31,9-34,1) kg/m², sometidos a BPG (283 pacientes, 25,2%) o a gastrectomía vertical (836 pacientes, 74,8%), en el que un 11,7% tenía diabetes tipo 2, un 25,9% hipertensión arterial, un 55,6% resistencia a la insulina y un 53,2% dislipidemia, se consiguió un porcentaje de sobrepeso perdido de 107,9 \pm 36,6%, alcanzándose un IMC de 24,5 (22,8-26,4) kg/m². A un año de seguimiento encontraron unas tasas de remisión (HbA1c < 6% y glucosa en ayunas < 126mg/dl sin tratamiento farmacológica) y mejoría de diabetes

del 54% y 39%, respectivamente. También encontraron remisión/mejoría de otros parámetros metabólicos: 58% y 29% en hipertensión arterial, 72% y 17% en resistencia a la insulina, y 54% y 30% en dislipemia¹¹¹.

En un estudio prospectivo que comparó resultados de control glucémico tras BPG entre 20 pacientes con obesidad grado 1 y 22 pacientes con obesidad grados 2-3 (9 con obesidad grado 2 y 13 pacientes con obesidad grado 3), no encontraron diferencias entre ambos grupos en las tasas de remisión parcial de la diabetes a los 12, 24 y 36 meses, ni entre la tasa de remisión completa a los 36 meses¹¹².

Otro estudio prospectivo evaluaba los efectos del bypass gástrico en 44 pacientes con IMC < 35 kg/m² y 157 pacientes con IMC > 35 kg/m², ambos grupos con diabetes. Tras 4 años de seguimiento, encontraban normalización de la glucemia en el 90% de los pacientes con IMC < 35 y en el 98% de los pacientes con IMC > 35, y un 77% de los pacientes con IMC < 35 alcanzaba los objetivos de control metabólico óptimo según las recomendaciones de la ADA (HbA1c <7%, cLDL < 100 mg/dl y TG < 150 mg/dl)¹¹³.

Varios metaanálisis que incluyen estudios realizados en pacientes con diabetes e IMC < 35^{114,115} han descrito tasas de remisión y mejoría de diabetes similares a las publicadas para IMC ≥ 35, y también que es un tratamiento coste-efectivo en este grupo de pacientes¹¹⁶.

También hay resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes con IMC < 35, algunos de ellos también con diabetes tipo 2.

En el estudio de O'Brien *et al* aleatorizaron a 80 pacientes con IMC 30-35 kg/m² a un tratamiento no quirúrgico intensivo de la obesidad (40 pacientes) o a cirugía (banda gástrica ajustable laparoscópica – 40 pacientes), con un seguimiento a 2 años, tras los cuales el porcentaje de sobrepeso perdido en el grupo de BGAL fue del 87,2% (pérdida media de 20,86 kg) y en el grupo control de 21,8%. El síndrome metabólico estaba presente en el 37% de ambos grupos, y a los dos años se había reducido a un 3% en el grupo de BGAL frente al 24% en el grupo control¹¹⁷. Tras este periodo de dos años, se finalizó el tratamiento protocolizado, y 17 pacientes del grupo control solicitaron y fueron sometidos a BGAL. Diez años después del inicio del estudio, completan el seguimiento 27 pacientes del grupo quirúrgico, 10 pacientes del grupo control sometidos a cirugía posteriormente, y 10 pacientes del grupo control no intervenidos.

En este tiempo, el porcentaje de sobrepeso perdido en el grupo quirúrgico es del 63,4%, mientras que en el grupo control prácticamente habían alcanzado el peso inicial (-0,35 kg). De los 37 pacientes operados, 14 presentaban inicialmente síndrome metabólico, y a los 10 años persiste en 3 y hay un caso de nueva aparición (4 en total), mientras que entre los 10 pacientes de tratamiento convencional, el síndrome metabólico estaba presente en 3, y persiste en 2 a los 10 años, y hay otros 2 casos nuevos¹¹⁸. En el mismo centro realizaron también un estudio aleatorizado y controlado en 30 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico (< 2 años) e IMC 30-40 kg/m², asignados BGAL o a tratamiento médico (tratamiento convencional de la diabetes y cambios en estilo de vida), encontrando a dos años una tasa de remisión de la diabetes (glucemia plasmática en ayunas < 126 y HbA1c < 6,2%) de un 73% en el grupo de cirugía frente a un 13% en el grupo control. La remisión de diabetes estaba asociada a una menor pérdida de peso y menores cifras iniciales de HbA1c¹¹⁹. Por todos estos hallazgos, ellos demuestran la eficacia de este procedimiento quirúrgico (BGAL) en el tratamiento de pacientes con obesidad grado 1, también a largo plazo, con los subsiguientes beneficios para la salud (como la disminución de síndrome metabólico y la remisión de diabetes).

En otro ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego se comparan los resultados entre el bypass gástrico con exclusión duodenal y la gastrectomía vertical en 60 pacientes con IMC 25-35 kg/m² y diabetes tipo 2 mal controlada (HbA1c > 7,5). Tras un año de seguimiento, encuentran unas mayores tasas de remisión de diabetes en el grupo del BPG (93% frente a 47% en el grupo de GV), así como mayor pérdida de peso, menor circunferencia de cintura y menores valores de glucosa, HbA1c y lípidos¹²⁰.

Tanto en el documento de posicionamiento de la IDF sobre cirugía bariátrica¹²¹ como en el de las sociedades españolas SEEN-SECO-SEEDO-SED¹⁰³ se considera la posibilidad de **cirugía metabólica** en pacientes con DM2 e **IMC 30-35 kg/m²**, si se cumplen los siguientes requisitos:

- Pacientes en los que se hayan descartado otras formas de diabetes diferentes a la DM2 (diabetes autoinmune -tipo 1, LADA-, diabetes monogénicas,...), tras una evaluación adecuada por Endocrinología, en el contexto de un equipo multidisciplinar

- Pacientes con empeoramiento progresivo del control glucémico ($HbA1c > 7,5\%$) a pesar de un tratamiento convencional optimizado, y especialmente si coexisten otras comorbilidades mayores no controladas adecuadamente con el tratamiento habitual (dislipemia aterogénica, HTA, SAHS,...), y susceptibles de mejoría con la cirugía

1.5 Diabetes mellitus y cirugía bariátrica/metabólica

En personas con DM2, la pérdida de peso se asocia con una mejoría en el control glucémico⁵⁶, por lo que en el tratamiento de la DM2 siempre deben incluirse cambios en el estilo de vida, incluyendo realizar actividad física, para buscar esta reducción de peso. Sin embargo, ya que tanto estas medidas como los tratamientos médicos actuales no suelen ser efectivos a largo plazo, y dados sus efectos metabólicos, la cirugía bariátrica ya se considera una alternativa de tratamiento en la DM2 asociada a obesidad (habitualmente $IMC > 35$) en la mayoría de las guías y recomendaciones de sociedades internacionales (ADA, IDF, consenso ADA-EASD)

1.5.1 Remisión de la diabetes con cirugía metabólica. Definición de remisión

Ya en los años 50 se reportaron resultados efectos beneficiosos de la cirugía gastrointestinal sobre la diabetes, pero fue a partir de la publicación en 1995 de un artículo de Pories, *Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus*¹²² (“¿Quién lo habría pensado? Una operación demuestra ser el tratamiento más efectivo para la diabetes mellitus del adulto”) cuando se empezó a ver la importancia de este hecho. Incluso el propio Pories, a la vista de los resultados, se planteó si la diabetes podría ser una enfermedad del intestino y que tuviera curación, en vez de la patología progresiva que hasta entonces se conocía¹²³. Posteriormente, con los resultados (entre otros) del estudio *Swedish Obese Subjects (SOS) trial*¹⁷ sobre remisión y menor incidencia de diabetes con la cirugía y del metaanálisis de Buchwald¹⁶ mostrando unas tasas globales de remisión de diabetes de un 76,8%, se hizo más patente la superioridad de la cirugía sobre el tratamiento médico de la diabetes y las ventajas que esto suponía en el seguimiento de los pacientes. En el siguiente apartado se comentarán más a fondo los hallazgos de los estudios más relevantes sobre cirugía bariátrica en diabetes tipo 2.

Sin embargo, una limitación para valorar los resultados sobre la remisión de diabetes es que no han empleado en todas las publicaciones los mismos criterios para considerar que se ha producido dicha remisión. Generalmente se hace referencia a la disminución o cese de la medicación hipoglucemiante junto con mejoría del control glucémico medido por Hb A1c). Por estos motivos, para intentar aunar criterios y homogeneizar los resultados que se reporten, tanto la Asociación Americana de Diabetes (ADA) como la Federación Internacional de Diabetes (IDF) han definido los parámetros para considerar esta situación.

En un documento de consenso de la Asociación Americana de Diabetes elaborado por expertos en 2009 se refieren a remisión de la DM2 (parcial o completa), más que a “curación” como tal, con los criterios reflejados en la tabla 1.12, según los niveles de glucemia en ayunas sin necesidad de tratamiento hipoglucemiante, mantenidos al menos durante un año¹²⁴. Éstos son los criterios adoptados por las principales sociedades españolas para considerar remisión tras la cirugía metabólica¹⁰³.

Tabla 1.12: Criterios de remisión de diabetes según la ADA

Tipo de remisión	Criterios
Remisión parcial	<ul style="list-style-type: none">- Hiperglucemia por debajo de los límites de diagnóstico de diabetes:<ul style="list-style-type: none">○ Hb A1c no diagnóstica de diabetes (< 6.5%)○ Glucemia plasmática en ayunas 100-125 mg/dl- Al menos un año de duración- Sin tratamiento farmacológico u otros procedimientos
Remisión completa	<ul style="list-style-type: none">- Niveles normales de glucemia:<ul style="list-style-type: none">○ Hb A1c en rango de la normalidad (< 6 %)○ Glucemia plasmática en ayunas < 100 mg/dl- Al menos un año de duración- Sin tratamiento farmacológico u otros procedimientos
Remisión prolongada	<ul style="list-style-type: none">- Remisión completa durante al menos 5 años

En el documento de posicionamiento de la IDF sobre la cirugía bariátrica como tratamiento para la Diabetes tipo 2 se definen como criterios de remisión/optimización o de mejoría del estado metabólico los siguientes parámetros, recogidos en la tabla 1.13¹²¹

Tabla 1.13: Criterios de remisión/optimización del estado metabólico y de mejoría significativa (IDF)

	Remisión u optimización del estado metabólico	Mejoría significativa del estado metabólico
Hb A1c	< 6%	Disminución > 20%
Hipoglucemia	No hipoglucemia	
Colesterol total / LDL	Colesterol total < 155 mg/dl LDL <77,3mg/dl	LDL <89 mg/dl
TA	< 135/85	< 135/85
% pérdida de peso	> 15%	
Tratamiento farmacológico (con respecto a antes de la cirugía)	Disminución de la medicación precirugía	Disminución de la medicación

1.5.2 Resultados de las diferentes técnicas quirúrgicas

En 2009 Buchwald publicó un metanálisis en el que revisaba los efectos de los distintos procedimientos de cirugía bariátrica sobre la DM2. Incluía 621 estudios con 888 brazos de tratamiento y 135246 pacientes (80% eran mujeres; edad media 40.2 años e IMC medio 47.9%). Se consideraba resolución de la diabetes a la resolución de sus manifestaciones clínicas y de laboratorio. En general, la pérdida de peso fue de 38.5 kg o 55.9% exceso de peso perdido. El 78.1% de los pacientes con DM2 presentó resolución completa, y el 86.6% mejoría o resolución. Tanto la pérdida de peso como la resolución de la DM2 fueron mayores en los pacientes sometidos a DBP/CD, seguidos de BPG y por último banda gástrica, y se mantenían a los dos años de la cirugía y también posteriormente (tabla 1.14)¹²⁵. Sin embargo, esta revisión está limitada por la disparidad de los artículos disponibles, dado que el seguimiento es variable, no hay

unificación en los criterios que definen la remisión y en muchos de los estudios no se describen los datos bioquímicos de la remisión.

Tabla 1.14: Remisión de diabetes de las diferentes técnicas quirúrgicas, según metaanálisis de Buchwald *et al*

	PSP (%)	% resolución de diabetes	% resolución < 2 años	% resolución ≥ 2 años
Total	55,9	78,1	80,3	74,6
Banda gástrica	46,2	56,7	55,0	58,3
Gastroplastia	55,5	79,7	81,4	77,5
Bypass gástrico	59,7	80,3	81,6	70,9
DBP/CD	63,6	95,1	94,0	95,4
DBP: Derivación bilio-pancreática. CD: Cruce duodenal. PSP: Porcentaje de sobrepeso perdido				

Algunos estudios han realizado comparaciones directas entre dos o más técnicas quirúrgicas en cuanto a los resultados de remisión de diabetes. En la tabla 1.15 se muestran los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (uno de ellos con resultados a 1 y 5 años)^{120,126,127} y de dos estudios prospectivos^{128,129}. Entre ellos, y para el mismo tipo de cirugía, se observan diferentes tasas de remisión, probablemente en relación con los criterios de glucemia y HbA1c considerados para la remisión.

Tabla 1.15: Remisión de diabetes en estudios que comparan dos técnicas quirúrgicas

	Seguimiento	IMC	Criterios remisión	Intervención (n)	% remisión
Lee <i>et al</i>	1 año ¹²⁰	25-35	HbA1c < 6,5% GPA < 126 No tratamiento DM	BPGYR (30)	93%
				GV (30)	47%
	5 años ¹²⁶	25-35	HbA1c < 6,5% GPA < 126 No tratamiento DM	BPGYR (30)	60%
				GV (30)	30%
Pinheiro <i>et al</i> ¹²⁷	4 años	> 50	Control de diabetes: - Glucemia normal - No tratamiento DM	BPGYR ^a (55)	58%
				BPGYR ^b (45)	93%
Pournaras <i>et al</i> ¹²⁸	3 años	> 35	HbA1c < 6,0% GPA normal No tratamiento DM	BPGYR (8)	72%
				BGAL (11)	17%
Vidal <i>et al</i> ¹²⁹	1 año	> 35	HbA1c normal GPA < 126	BPGYR (52)	87%
				GV (39)	87%

BPGYR: Bypass gástrico en Y de Roux. GV: Gastrectomía vertical. BGAL: Banda gástrica ajustable laparoscópica. GPA: Glucemia plasmática en ayunas.

^a: asa biliopancreática de 50 cm y asa de Roux de 150 cm

^b: asa biliopancreática de 100 cm y asa de Roux de 250 cm

Como puede observarse, existe una disparidad de criterios para definir la remisión de la diabetes en las diferentes publicaciones, lo cual afecta a las tasas de remisión encontradas en cada serie. En la siguiente tabla (tabla 1.16) se recogen los datos de los estudios más recientes (retrospectivos) que han analizado sus resultados según los criterios de remisión establecidos por la ADA.

Tabla 1.16: Resultados de remisión de diabetes de estudios retrospectivos, según criterios de la ADA

Estudio	Seguimiento	Tipo de cirugía/Intervención (n)	IMC medio (kg/m ²)	Tiempo evolución DM (años)	Tto previo DM	HbA1c previa	% Pérdida de peso	% Remisión	
								Completa	Parcial
Pournaras <i>et al.</i>	23 meses	BGAL, GV, BPGYR (209)	48	-	30,1% con insulina	8,0%	-	34,4% (7% BGAL, 26% GV, 40,6% BPGYR)	13,4%
Ramos-Levi <i>et al.</i>	1 año	GV, BPGYR, DBP (125)	43,5	7,7	-	7,7%	-	36%	-
	1 año	GV, BPGYR, DBP (141)	43,7	7,4	39,7% con insulina	7,6%	35,5%	52,5%	-
	18 meses	GV, BPGYR, DBP (110)	43,6	7,6	44,5% con insulina	7,9%	- 33,1%	50 %	12,7%
Brethauer <i>et al.</i>	≥ 5 años	BPGYR (162), GV (23), BGAL (32)	48,8	7,5	33% con insulina	7,5%	- 25,4%	24%	26%
Miras <i>et al.</i>	1-2 años	BGAL, GV, BPGYR, DBP (90)	47	6,5	-	8,0%	1 año: - 28,8%	1 año: 38%	52%
							2 años: - 26,8%	2 años: 9%	16%
Boza <i>et al.</i>	3 años	BPGYR (94)	32,7	4	18% con insulina	7,3%	93% exceso de sobrepeso perdido	53,2%	9,6%
BGAL: banda gástrica ajustable laparoscópica. GV: gastrectomía vertical BPGYR: bypass gástrico en Y de Roux. DBP: Derivación biliopancreática									

En un metaanálisis de 2014 se comparan los resultados en cuanto a pérdida de peso y remisión de diabetes entre la cirugía bariátrica y el tratamiento médico convencional (ensayos clínicos o estudios observacionales). Se incluían 16 estudios: 3076 pacientes intervenidos de cirugía bariátrica (72% mujeres, con media de IMC 40,9 y de edad 47,0 años) y 3055 pacientes en el grupo de tratamiento convencional (69% mujeres, con media de IMC 39,4 y de edad 48,6 años)¹³⁰. Se encontraron unas tasas de remisión de diabetes globales del 63,5% con cirugía, frente al 15,6% con tratamiento médico. La cirugía demostró superioridad en cuanto a pérdida de peso, reducción de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c y remisión de diabetes tras una media de seguimiento de 17,3 meses.

A continuación se describirán brevemente los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan la cirugía frente a tratamiento médico para la obesidad y diabetes, y cuyos resultados se resumen en la tabla 1.17. No se incluye de nuevo el ensayo de O'Brien *et al*^{117,118} que comparaba tratamiento médico convencional con banda gástrica ajustable laparoscópica, con seguimiento a 2 y 10 años, porque ya se describió en el apartado de resultados en pacientes con IMC < 35.

En el ensayo de Dixon *et al*¹¹⁹ se incluyeron 60 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico (< 2 años) e IMC 30-40 y se aleatorizaron a tratamiento médico convencional (enfocado a la pérdida de peso y cambios en el estilo de vida) o a tratamiento quirúrgico con banda gástrica ajustable laparoscópica (BGAL). La remisión de diabetes (considerada como HbA1c < 6,2% y glucemia < 126, sin tratamiento farmacológico), se alcanzó en el 73% del grupo de cirugía y en el 13% del grupo control, y se relacionó con la pérdida de peso y con menores cifras iniciales de HbA1c.

En el estudio STAMPEDE (*Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently*), llevado a cabo por Schauer *et al*^{131,132}, se aleatorizaron a 150 pacientes en tres grupos, con un objetivo primario de HbA1c < 6%: gastrectomía vertical laparoscópica (GV), bypass gástrico en Y de Roux (BPGYR) o tratamiento médico (tratamiento médico intensivo para buscar HbA1c ≤ 6%, incluyendo recomendaciones nutricionales y de estilo de vida para el control del peso). La edad media inicial fue de 49 ± 8 años, el 66% eran mujeres y el IMC medio inicial fue de 36, incluyendo a 51 pacientes (34%) con IMC < 35. La pérdida de peso y el porcentaje de pacientes que lograron HbA1c ≤ 6% sin tratamiento farmacológico fue superior

en los grupos de cirugía (BPG superior a GV) frente al tratamiento médico. También en estos grupos se disminuyó el número de fármacos empleados para controlar la glucosa (incluido el empleo de insulina), lípidos y presión arterial, mientras que aumentó en el grupo de tratamiento médico. Cuatro pacientes requirieron reintervenciones, si bien no hubo complicaciones con compromiso vital ni mortalidad en los grupos de cirugía. El 91% de estos pacientes completaron seguimiento a 3 años, manteniéndose diferencias entre los grupos similares a las observadas a los 12 meses. Encontraron también una mejoría en la calidad de vida en el grupo de cirugía¹³³.

En el estudio realizado por Mingrone *et al*¹³⁴ se aleatorizaron a 60 pacientes con diabetes tipo 2 de al menos 5 años de evolución a tratamiento quirúrgico (20 BPGYR, 20 DBP) o a tratamiento médico con modificación del estilo de vida. Los pacientes sometidos a cirugía cesaron su tratamiento hipoglucemiante en los primeros 15 días tras la intervención. A dos años, presentaron mayor pérdida de peso que el grupo control, alcanzando remisión de la diabetes un 75% de los pacientes intervenidos de BPG y un 95% de los pacientes de DBP, frente a ninguna remisión en el grupo control. No encontraron asociación entre estos resultados y el IMC preoperatorio, la duración de la diabetes, edad, sexo ni la pérdida de peso postcirugía. A los 5 años¹³⁵, completaron el seguimiento 53 pacientes: 19 pacientes de los 38 intervenidos quirúrgicamente se mantenían en remisión, mientras que había reaparecido la hiperglucemia en 8 pacientes del grupo de BPG (53% de los 15 pacientes que habían logrado remisión a los dos años) y en 7 pacientes de la DBP (37% de los 19 pacientes estaban en remisión a los dos años). En los dos grupos de cirugía, el porcentaje de pacientes con buen control glucémico ($HbA1c < 6,5\%$), con o sin medicación, era mayor que en el grupo control (42% en BPG, 68% en DBP, frente al 27% del grupo control), así como mayor porcentaje de pacientes que alcanzaban los objetivos de control combinado (glucemia, lípidos, presión arterial), y con menor número de fármacos. Hubo 5 episodios de complicaciones mayores derivadas de la diabetes (un IAM letal, un caso de retinopatía, un caso de nefropatía y dos casos de neuropatía) en el grupo control, frente a 1 en el grupo de BPG (nefropatía) y ninguno en el grupo de DBP. Por todo ello, concluyen que la cirugía bariátrica es una buena opción para el tratamiento global de los pacientes con diabetes.

En el estudio de Ikramuddin *et al*¹³⁶ se incluyeron a 120 pacientes con diabetes de al menos 6 años de evolución y mal control glucémico ($HbA1c \geq 8\%$) e IMC 30-39,9 y se

aleatorizaron a tratamiento médico y del estilo de vida o a tratamiento quirúrgico (BPGYR). El objetivo principal era evaluar el porcentaje de pacientes que alcanzaban los objetivos de control metabólico global, con HbA1c < 7%, colesterol LDL < 100 mg/dl y presión arterial sistólica (PAS) < 130 mmHg. A un año de seguimiento, se consiguió en el 49% del grupo de cirugía (28 pacientes) y en el 19% (11 pacientes) del grupo control, incluso con una disminución en el número de fármacos empleados para controlar la diabetes, dislipemia e hipertensión arterial (1,7 fármacos en el grupo de cirugía y 4,8 fármacos en el grupo control, partiendo ambos grupos de 4,4 fármacos de media). El alcanzar el objetivo compuesto se relacionó principalmente con la pérdida de peso conseguida (- 26,1% en el grupo de cirugía frente a -7,9% en el grupo control). En el grupo de cirugía un 44% de los pacientes (25 pacientes) alcanzaron una HbA1c < 6%, y en el grupo control un 9% (5 pacientes). Hubo 4 complicaciones en el periodo perioperatorio y 6 complicaciones en el postoperatorio tardío, y en el grupo quirúrgico se observaron más deficiencias nutricionales.

En el estudio más reciente, publicado por Courcoulaset *al*¹³⁷, se asignaron 69 pacientes a tratamiento quirúrgico con BPGYR o BGAL o a tratamiento no quirúrgico (intervención intensiva sobre el estilo de vida para la pérdida de peso), incluyéndose finalmente tras la aleatorización 20, 21 y 20 pacientes, respectivamente. La edad media fue de 47,3 años, un 81% eran mujeres, la HbA1c media inicial era de 7,9% y un 43% de los pacientes (30) presentaban obesidad grado 1. Tras un año de seguimiento, la mayor pérdida de peso, así como las mayores tasas de remisión completa y parcial de la diabetes (según los criterios de la ADA¹²⁴) ocurrieron en el grupo de BPG, seguido del grupo de BGAL, y no se observaron remisiones en el grupo de tratamiento médico intensivo. También se apreció una disminución en el número de fármacos para la diabetes empleados en ambos grupos quirúrgicos frente al grupo control, aunque en el grupo de BGAL ninguno de los pacientes que tenían tratamiento con insulina (8 pacientes) pudieron abandonarla, ni tampoco ninguno de los 6 pacientes del grupo control, comparado con el paso de 12 a 5 pacientes en tratamiento con insulina en el grupo de BPG (de un 50% a un 21%, analizando los datos según aleatorización).

Tabla 1.17: Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan tratamiento quirúrgico y tratamiento convencional.

Estudio	Seguimiento	Tipo de cirugía/ Intervención (n)	IMC medio (kg/m ²)	Tiempo evolución DM (años)	Tto previo DM	% Pérdida de peso	HbA1c pre- post	Criterios remisión / control glucémico	% Remisión o Mejoría
Dixon <i>et al.</i>	2 años	BGAL (30)	37,0	< 2 años	2 pacs sin tto	-20,7%	7,8 – 6,0	HbA1c < 6,2%	73% (22/30)
		Tto. DM2convencional (30)	37,2		4 pacs sin tto (resto no especificado)	- 1,7%	7,6 – 7,2	GPA < 126 No tratamiento farmacológico	13% (4/30)
Mingrone <i>et al.</i>	2 años	BPGYR(20)	44,8	6,03	No especificado	- 33,3%	8,7 – 6,35	Remisión:	75% (15/20)
		DBP (20)	45,1	6,0		- 33,8%	8,9 – 4,95	GPA < 100 mg/dl	95% (19/20)
		MEV (20)	45,6	6,08		- 4,7%	8,5 – 7,69	HbA1c < 6,5%	0%
	5 años	BPGYR (19)	44,8	6,03	No especificado	-28,4%	8,7 – 6,7	Remisión:	37% (7/19)
		DBP (19)	45,1	6,0		- 31,1%	8,9 – 6,4	GPA < 100 mg/dl	63% (12/19)
		MEV (15)	45,6	6,08		- 6,9%	8,5 – 6,9	HbA1c < 6,5%	0%
Schauer <i>et al.</i>	1 año	BPGYR (50)	37,0	8,2	46% insulina	- 29,4%	9,3 – 6,4	HbA1c ≤ 6%	42% (21/50)
		GVL (50)	36,2	8,5	45% insulina	- 25,1%	9,5 – 6,6	(sin tratamiento)	27% (13/49)
		Tto médico intensivo (50)	36,8	8,9	51% insulina	- 5,4%	8,9 – 7,5		0
	3 años	BPGYR (48)	37,0	8,2	46% insulina	- 24,5%	9,3 – 6,7	HbA1c ≤ 6%	35% (17/48)
		GVL (49)	36,2	8,5	45% insulina	- 21,1%	9,5 – 7,0	(sin tratamiento)	20% (10/49)
		Tto médico intensivo (40)	36,8	8,9	52% insulina	- 4,2%	9,0 – 8,4		0
Ikramuddin <i>et al.</i>	1 año	BPGYR (60)	34,9	8,9	62% insulina	-26,1%	9,6 – 6,3	HbA1c < 7%	49% (28/60)
		Tto médico intensivo (60)	34,3	9,1	43% insulina	-7,9%	9,5 – 7,8	c-LDL < 100 mg/dl PAS < 130	19% (11/60)

Tabla 1.17 (cont): Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparan tratamiento quirúrgico y tratamiento convencional

Estudio	Seguimiento	Tipo de cirugía/ Intervención (n)	IMC medio (kg/m²)	Tiempo evolución DM (años)	Tto previo DM	% Pérdida de peso	HbA1c pre- post	Criterios remisión / control glucémico	% Remisión o Mejoría
Courcoulas <i>et al.</i>	1 año	RYGB (20)	35,5	7,4	50% ADO, 50% I	27%	8,7 – 6,4	Criterios ADA 2009:	50% / 17%
		BGAL (21)	35,5	6,1	9% D, 55% ADO, 36% I	17,3%	7,9 – 6,9	Remisión parcial/completa	27% / 23%
		Tto médico intensivo (20)	35,7	5,7	4% D, 70% ADO, 26% I	10,2%	7,0 – 6,94		No remisión
DM2: Diabetes tipo 2. BPGYR: bypass gástrico Roux-en-Y, DBP: derivación biliopancreática. GVL: gastrectomía vertical laparoscópica. BGAL: banda gástrica ajustable laparoscópica. MEV: Modificación del estilo de vida. Tto: Tratamiento. D: Tratamiento dietético. ADO: Tratamiento con antidiabéticos orales. I: Tratamiento con insulina. HbA1c: Hemoglobina glucosilada. GPA: Glucosa plasmática en ayunas. C-LDL: Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. PAS: Presión arterial sistólica. ADA: <i>American Diabetes Association</i>									

1.5.3 Remisión de diabetes a largo plazo

En los primeros años tras la cirugía, especialmente tras el primer año, hay unas altas tasas de remisión de la diabetes, sin embargo, hay menos datos disponibles sobre la evolución a largo plazo tras la cirugía. En el apartado anterior ya se han expuesto algunos resultados publicados con un seguimiento a 5 años.

En otro estudio analizan los resultados de 177 pacientes con diabetes sometidos a BPG: inicialmente un 89% (157) de los pacientes presentan remisión de la diabetes, mientras que, tras 5 años de seguimiento, de estos 157 pacientes el 43% (68 pacientes) experimentaron recurrencia de la diabetes y la remisión se mantenía en el 56,9%. Esta remisión a largo plazo era más frecuente en pacientes que previamente trataban la diabetes con dieta o con fármacos orales, y la reganancia de peso era un predictor de la recurrencia de la diabetes¹³⁸.

En el *Swedish Obese Subjects (SOS) trial*, anteriormente descrito, publicaron los resultados de seguimiento a 2, 10 y 15 años en los pacientes con diabetes: 343 pacientes en el grupo de cirugía y 260 pacientes en el grupo control. Según se muestra en la tabla 1.18, de unas tasas de remisión del 72,3% a los dos años en el grupo de cirugía, se pasa a unas cifras de 30,4% a los 15 años (siempre menores en el grupo control). A pesar de la reaparición de la diabetes, se observa una menor incidencia acumulada de complicaciones micro y macrovasculares en el grupo de cirugía con respecto al grupo control¹³⁹.

Tabla 1.18: Remisión de diabetes a 2 y 15 años e incidencia de complicaciones micro y macrovasculares en el estudio *Swedish Obese Subjects (SOS)*

	Tasas de remisión de diabetes % (Número de pacientes)		Incidencia acumulada (casos por 1000 personas-año)	
	2 años	15 años	Complicaciones microvasculares	Complicaciones macrovasculares
Grupo control	16,4% (34/207)	6,5% (4/62)	41,8	44,2
Grupo cirugía	72,3% (219/303)	30,4% (35/115)	20,6	31,7

En un estudio longitudinal de casos y controles diseñado para evaluar el efecto de la cirugía bariátrica (derivación biliopancreática) sobre las complicaciones macro y microvasculares a 10 años de seguimiento, se incluyeron a 50 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico en un grupo de cirugía (22 pacientes) o en un grupo control de terapia convencional (28 pacientes). En el grupo de cirugía, hubo una tasa de remisión de la diabetes del 100% a un año, mantenida a los 10 años, frente al 45% en el grupo control a un año. Observaron una menor tasa de complicaciones micro y macrovasculares en el grupo de cirugía (recuperación de microalbuminuria, mejoría de la tasa de filtrado glomerular y ningún evento cardiovascular, frente a una progresión o nueva aparición de microalbuminuria, disminución del filtrado glomerular, 3 infartos de miocardio y 1 accidente cerebro-vascular en el grupo control)¹⁴⁰.

1.5.4 Mecanismos de remisión de DM2 tras cirugía bariátrica

La remisión de diabetes tras la cirugía bariátrica se relaciona con una mejoría tanto en la resistencia a la insulina como en la disfunción de la célula beta, aunque el grado de mejoría depende también del tipo de cirugía realizada:

- En los procedimientos restrictivos la mejoría en el control glucémico se debe a la pérdida de peso y restricción de la ingesta calórica, sin efecto de las hormonas enterales; la remisión de la diabetes es más gradual, en paralelo con la pérdida de peso.
- En el BPG, el procedimiento quirúrgico más estudiado, la mejoría glucémica ocurre de manera aguda, pocas horas o días tras la cirugía. En el seguimiento posterior, se obtienen mejorías en el control glucémico mayores que con las técnicas restrictivas, incluso con pérdidas de peso similares, lo que sugiere que exista un mecanismo independiente de la pérdida de peso¹²³ y probablemente mediado por los cambios en las hormonas gastrointestinales. Se ha descrito mejoría en la sensibilidad a la insulina proporcional a la pérdida de peso, y un incremento en la sensibilidad de la célula beta a la glucosa que es independiente de la pérdida de peso^{141,142} (figura 1.22).

La fisiología de la remisión de diabetes tras la cirugía bariátrica no está completamente aclarada, si bien se han propuesto varios mecanismos y teorías que expliquen esta mejoría (figura 1.23):

- Restricción calórica y pérdida de peso
- Efecto del intestino proximal (exclusión duodenal)
- Efecto del intestino distal
- Efecto de la ghrelina
- Papel de los ácidos biliares
- Papel de la microbiota intestinal

1.5.4.1 Restricción calórica y pérdida de peso

El efecto de la restricción calórica durante 48 horas contribuye a mejorar la sensibilidad hepática a la glucosa y a reducir los depósitos hepáticos y grasos de glucógeno, mejorando de esta manera la tolerancia a la glucosa, lo cual se refleja con una mejoría en el HOMA-IR a los pocos días de la intervención. La sensibilidad a la insulina en el músculo no varía hasta conseguir una mayor pérdida de peso (aproximadamente un 20%) en el caso de BGA y BPG, pero sí se observa una rápida mejoría tras la DBP a pesar de menores disminuciones de peso (10%), probablemente en relación con la importante malabsorción de lípidos que tiene lugar con esta técnica.

1.5.4.2 Efecto del intestino proximal (exclusión duodenal)

La hipótesis del intestino proximal propone que la exclusión del duodeno y porción proximal del yeyuno del contacto con nutrientes disminuye la secreción de ciertas hormonas intestinales que disminuyen la secreción de insulina y/o favorecen la resistencia a la insulina (efecto antiincretina). Al disminuir estas sustancias, puede mejorar la acción de la insulina, mejorando el control glucémico^{105,123,143,144}. Estos efectos son independientes del peso, y podrían explicar por qué, a pesar de una pérdida de peso similar, haya mayor remisión de diabetes con BPG que con otras técnicas como BGA.

1.5.4.3 Efecto del intestino distal

Con los cambios de la cirugía bariátrica (BPG, DBP, y también se ha visto tras la GV¹⁴⁵) hay una llegada más rápida de nutrientes al intestino distal, lo que estimula la secreción de GLP-1 (*glucagón-like peptide 1*) y de péptido YY por las células L intestinales. En esta estimulación también podrían intervenir vías de señalización neural transmitidas por el duodeno, en relación con la alteración en la circulación de los nutrientes. El GLP-1 es una hormona incretínica que mejora el metabolismo de la glucosa a través de favorecer la secreción de insulina dependiente de glucosa, suprimir la secreción de glucagón, inhibir el vaciamiento gástrico, aumentar la masa de células beta (al menos en animales de experimentación) y probablemente mejorando la sensibilidad a la insulina. El péptido YY es una hormona anorexígena, que aumenta la sensación de saciedad favoreciendo la reducción de la ingesta y podría disminuir también la resistencia a la insulina^{105,142,144}.

1.5.4.4 Efecto de la ghrelina

La ghrelina es una hormona orexígena que se produce principalmente en el fundus gástrico y duodeno, y entre cuyas acciones también se encuentran la supresión de adiponectina (hormona insulino-sensibilizante), la estimulación de hormonas contrarreguladoras de la insulina, bloquear la señalización hepática de insulina a nivel de la PI-3 quinasa e inhibir la secreción de insulina. La resección gástrica proximal (GV, BPG) conlleva la disminución de los niveles de ghrelina, lo que podría contribuir también a los efectos anorexígenos y antidiabéticos de estas intervenciones^{144,146,147}.

1.5.4.5 Papel de los ácidos biliares

Tras BPG y GV se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos de ácidos biliares, en ayunas y en situación postprandial, lo que puede contribuir a mejorar la homeostasis de la glucosa. Aunque los mecanismos no están del todo aclarado, se piensa que actúan a través de dos receptores nucleares, a través de mecanismos genómicos y no genómicos:

- *Farnesoid X receptor* (FXR): su activación en el hígado conlleva la reducción de la expresión de genes que intervienen en la gluconeogénesis (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, glucosa-6-fosfatasa), también modula la producción hepática de

glucosa y puede tener un papel regulatorio en la sensibilidad periférica a la insulina¹⁴⁷.

- *G protein-coupled bile acid receptor* (TGR5), expresado en las células L intestinales, incrementando la secreción de GLP-1^{105,142,147}

Otra hipótesis es que los ácidos biliares induzcan la síntesis y secreción del factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF 19) por los enterocitos, que puede mejorar la sensibilidad a la insulina mejorando la actividad mitocondrial¹⁴².

1.5.4.6 Papel de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal tiene un papel importante en la extracción de energía de los nutrientes de la luz intestinal, y su composición puede favorecer la obesidad y resistencia a la insulina, contribuyendo a la inflamación sistémica e incluso a la esteatosis hepática no alcohólica. En personas con obesidad se ha observado un aumento del ratio Firmicutes-Bacteroidetes y una disminución en la diversidad bacteriana con respecto a controles delgados/con normopeso. Tras la cirugía bariátrica (BPG) se han observado cambios en la composición de la microbiota, que puede ser debidos a la propia pérdida de peso, pero también a los cambios anatómicos intestinales (que conllevan una llegada rápida de nutrientes sin digerir al intestino distal y cambios en la circulación enterohepática de los ácidos biliares), al aumento del pH intestinal, al uso perioperatorio de antibióticos y a cambios en el tipo de alimentos ingeridos¹⁴². Se cree que la alteración en la producción de ácidos grasos de cadena corta por esta microbiota intestinal puede favorecer la pérdida de peso tras el BPG¹⁴⁷.

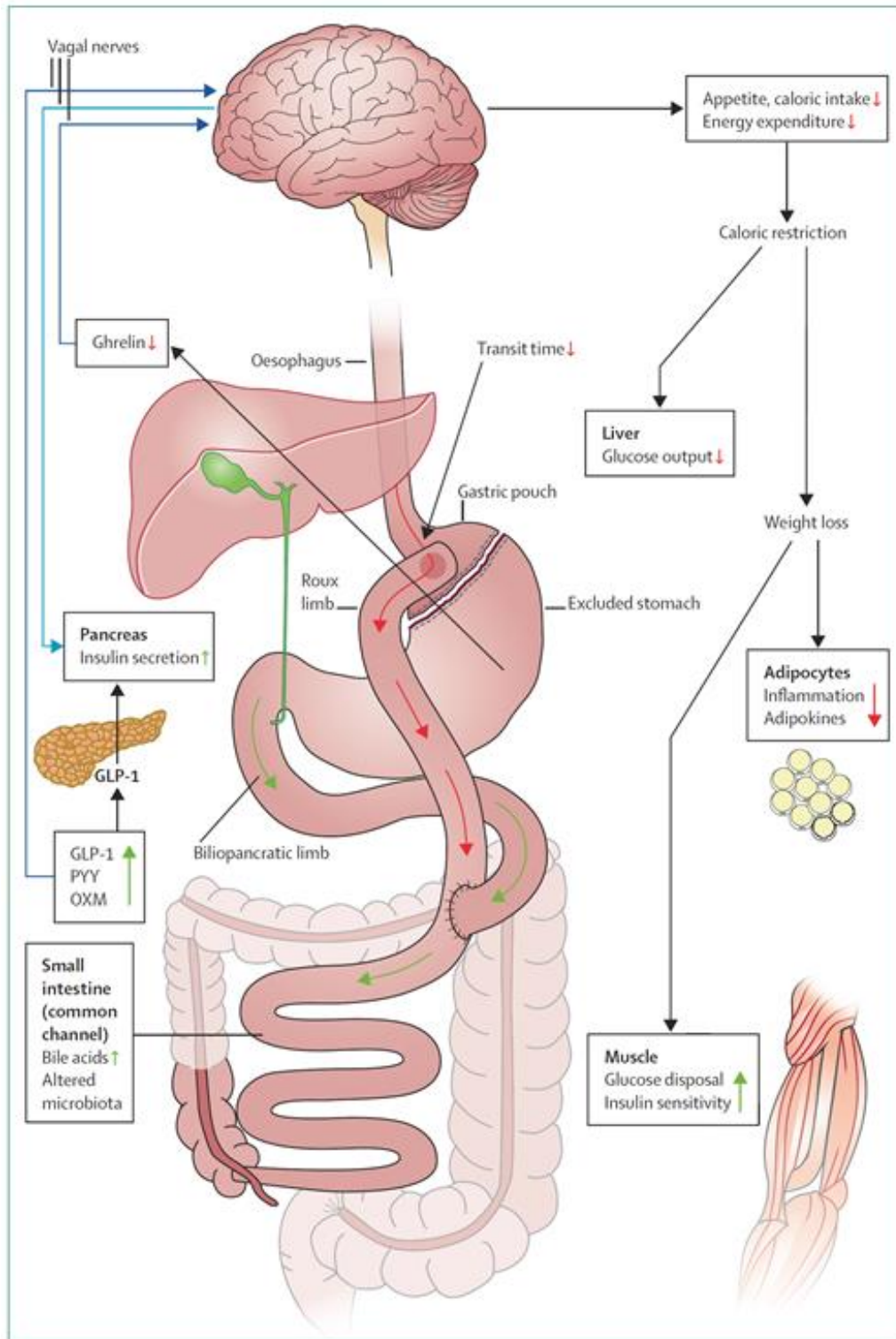


Figura 1.22: Mecanismos que intervienen en la pérdida de peso y el control glucémico tras el BPG

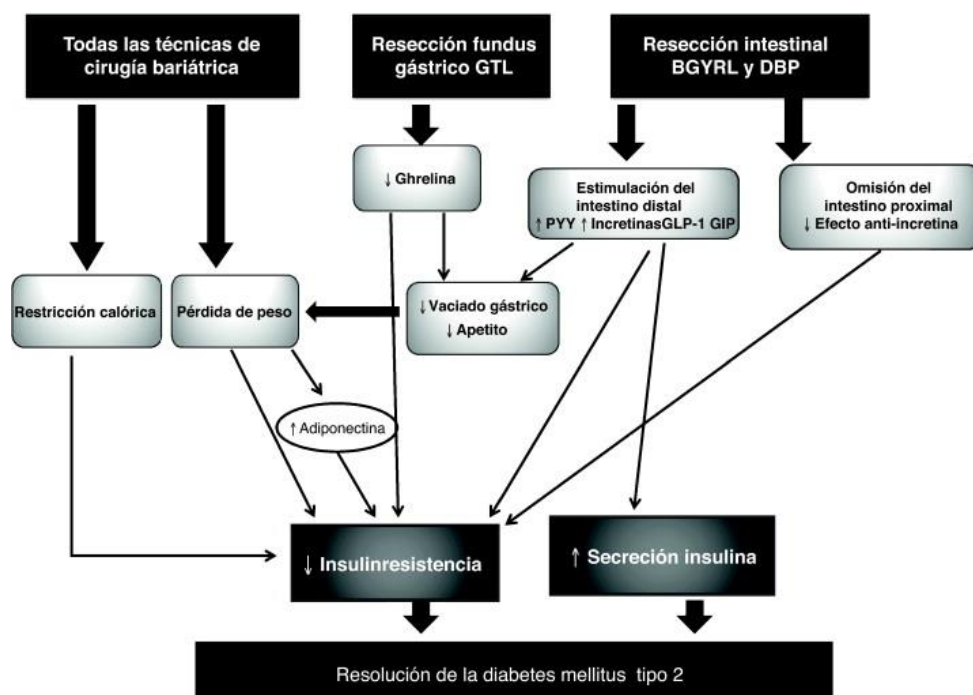


Figura 1.23: Mecanismos de remisión de la diabetes tras la cirugía bariátrica. BGYRL: bypass gástrico en «Y» de Roux laparoscópico; DBP: derivación biliopancreática; GTL: gastrectomía tubular laparoscópica

1.5.5 Factores asociados a la remisión. Factores predictores

Se ha observado una relación entre ciertas características de preoperatorias de los pacientes y los resultados de la cirugía a nivel metabólico y sobre la remisión de la diabetes, que pudieran ser predictores de remisión y emplearse para la valoración prequirúrgica y selección de candidatos.

1.5.5.1 Parámetros/variables preoperatorios:

- **Edad:** En varios estudios, y también en un reciente metaanálisis, se ha observado que los pacientes más jóvenes tienen tasas más altas de remisión de la diabetes^{148–150}
- **Sexo:** en algunos estudios¹⁵¹ y en el metaanálisis anteriormente comentado¹⁴⁹, no se ha observado relación entre el sexo de los pacientes y las tasas de la diabetes, aunque en algunos estudios el sexo femenino se asociaba con menor remisión (Ana).
- **IMC:** no se ha encontrado en este metaanálisis relación entre el IMC preoperatorio y la remisión de diabetes, excepto para población asiática, donde niveles más altos

de IMC tenían mayor probabilidad de remisión¹⁴⁹. Tampoco en el estudio sueco SOS¹⁰⁷ se vio asociación con el IMC preoperatorio, cuando agrupaban a los pacientes según la pérdida de peso tras la cirugía.

- **Duración de la diabetes:** una mayor evolución de la diabetes se relaciona con menores probabilidades de remisión tras la cirugía^{148-150,152,153}. En un estudio sobre 110 pacientes intervenidos de BPG y una duración media de la diabetes de 5,5 años (1-21), observaron unas menores tasas de remisión según era mayor el tiempo de evolución de la diabetes, del 75% al 33% cuando al agrupar la duración en intervalos de dos años, y una disminución significativa de la remisión de la diabetes si tenían más de 10 años de evolución¹⁵⁴. En otro estudio encontraron una resolución de la DM2 del 95% si el tiempo de evolución era menor de 5 años, mientras que fue de 75% y 54% aquellos con una evolución de 6-10 años y de más de 10 años, respectivamente¹⁵⁵.
- **Control glucémico:** el grado de control glucémico previo a la cirugía se ha relacionado en algunos casos con las probabilidades de remisión de la diabetes, medido por HbA1c¹⁵³ o por glucemia en ayunas¹⁴⁸. En un estudio, los pacientes con HbA1c > 10% tenían tasas de remisión del 50%, comparada con un 77,3% en pacientes con HbA1c 6,5-7,9%¹⁵⁴.
- **Niveles de péptido C:** Niveles preoperatorios de péptido C más elevados se han asociado a mayores tasas de remisión, probablemente porque reflejan mayor reserva funcional de la célula beta¹⁴⁸. Se han propuesto diferentes puntos de corte predictores de una mayor remisión: en un estudio, los valores de péptido C >2,9 ng/ml eran un predictor de remisión independiente de otros factores¹⁵⁶. En otro, un valor de péptido C superior a 3,75 ng/ml presentaba una sensibilidad y especificidad para remisión de diabetes de 75% y 80%, respectivamente, encontrándose tasas de remisión de 27,3% si el péptido C era inferior a 3,8 ng/ml, y de 81,7% si estaba por encima de 3,8 ng/ml¹⁵⁷.
- **HOMA/Grado de resistencia a la insulina:** niveles más elevados de resistencia a la insulina se asocian con mayores tasas de remisión^{158,159}.
- **Tratamiento de la diabetes:** el tratamiento con insulina se ha relacionado con menores tasas de remisión^{148,149,152,153,160}.

En un estudio identificaron tres de estos factores como predictores independientes de remisión: un IMC preoperatorio $> 35 \text{ kg/m}^2$, la duración de la diabetes inferior a 4 años y niveles de péptido C $> 2,9 \text{ ng/ml}$ ¹⁵⁶.

En la misma línea, en otro estudio reciente se identificaron también tres características preoperatorias como los predictores más potentes de remisión de manera individual: la duración de la diabetes, los niveles de péptido C, la y el tratamiento previo con insulina. Se elaboraron modelos estadísticos incluyendo diferentes factores: con el modelo que incluía el sexo, la duración de la diabetes y el tratamiento con insulina la remisión se predecía de manera adecuada en el 72,4% de los casos; considerando la edad, glucemia en ayunas y los niveles de péptido C, en un 83,7%, e incluyendo la edad, glucemia en ayunas, los niveles de péptido C, el tratamiento con insulina y el porcentaje de pérdida de peso, en un 95,9%¹⁴⁸.

Recientemente se ha publicado un sistema de puntuación basado en algunos parámetros preoperatorios para predecir la remisión de diabetes tras BPG (*DiaRem*). Según las características del paciente, se le asigna un valor a cada una de las cuatro variables (edad, HbA1c, tratamiento con insulina, otros fármacos para la diabetes), obteniendo una puntuación total entre 0-22, según se muestra en la tabla 1.19. Dicha puntuación está estratificada en 5 grupos que predicen la remisión de la diabetes: 0-2 (mayor probabilidad de remisión), 3-7, 8-12, 13-17, 18-22 (menor probabilidad).

Tabla 1.19: Puntuación de parámetros preoperatorios para predecir la probabilidad de remisión de diabetes tras BPG (*DiaRem*)

Factor predictor		Puntos
Edad (años)	Edad < 40 años → 0	
	Edad 40-49 años → 1	
	Edad 50-59 años → 2	
	Edad ≥ 60 años → 3	
HbA1c (%)	HbA1c < 6,5% → 0	
	HbA1c 6,5-6,9 % → 2	
	HbA1c 7,0-8,9% → 4	
	HbA1c ≥ 9,0 % → 6	
Otros fármacos antidiabéticos	No tratamiento con SU o SI → 0	
	Tratamiento con SU e SI → 3	
Tratamiento con insulina	No tratamiento con insulina → 0	
	Tratamiento con insulina → 10	
Puntuación final		
SU: Sulfonilureas. SI: Fármacos sensibilizadores a la insulina diferentes a metformina)		

1.5.5.2 Parámetros relacionados con la cirugía y evolución postoperatoria

- **Tipo de cirugía:** los procedimientos con componente malabsortivo han mostrado tasas de remisión de diabetes más altas que los procedimientos puramente restrictivos^{16,125,161}, probablemente en relación a los cambios en las hormonas intestinales comentados en el apartado anterior
- **Evolución del peso:** una mayor pérdida de peso tras la cirugía se ha asociado con mayores tasas de remisión de diabetes^{107,153,155,156,162}. Una recuperación del peso perdido tras la cirugía puede favorecer la reaparición de la diabetes, o empeoramiento del control glucémico obtenido^{153,163}

En resumen, los parámetros preoperatorios que se relacionan con tasas más altas de remisión de diabetes tras la cirugía bariátrica/metabólica son los que reflejan una mejor función beta pancreática residual y un mayor grado de resistencia a la insulina, es decir: menor edad, niveles más elevados de péptido C, mayor IMC (en algunos casos), valores más altos de HOMA, mejor control glucémico y menor duración de la diabetes.

Teniendo en cuenta estas observaciones, sería adecuado considerar la cirugía metabólica en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 en los estadios iniciales de la enfermedad, para lograr mejores resultados con la cirugía.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pueden alcanzar una pérdida de peso significativa y duradera tras la cirugía bariátrica (CB), así como la remisión de la DM2 en un alto porcentaje de casos. Sin embargo, la duración de esta remisión a lo largo del tiempo aún no está bien establecida, e incluso hay datos que apuntan a que los efectos de la CB pueden no ser permanentes y existen recurrencias de la DM, con empeoramiento en el control glucémico y/o necesidad de añadir de nuevo tratamiento hipoglucemiante.

Por tanto, la hipótesis de este trabajo es que la CB es una estrategia terapéutica muy eficaz en el control de la DM2 asociada a obesidad, induciendo remisión de la DM2 en muchos casos, si bien esta remisión puede no ser definitiva a largo plazo. Los criterios empleados para definir dicha remisión y las características clínicas de los pacientes, tanto preoperatorias como de su evolución postoperatoria, pueden influir en las tasas de remisión.

2.2 OBJETIVOS

1. Establecer el porcentaje de pacientes con DM2 sometidos a CB en una población perteneciente al ámbito hospitalario de la Comunidad de Madrid que alcanzan un determinado grado de remisión de la DM2 a corto, medio y largo plazo tras la cirugía, según los criterios de remisión establecidos.
2. Estudiar las tasas de remisión mantenida, recurrencia y no resolución de DM2 a corto, medio y largo plazo.
3. Describir la evolución del control glucémico en los pacientes remisores y no remisores.
4. Analizar los cambios antropométricos y bioquímicos que se producen tras la intervención quirúrgica a corto, medio y largo plazo.

5. Determinar qué características clínicas, antropométricas y analíticas influyen en el grado de remisión de la DM2, así como valorar si existen diferencias en la evolución del peso y en la mejoría del control glucémico según las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre una muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 intervenidos mediante cirugía bariátrica en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre Enero de 1998 y Diciembre de 2011.

3.1.1 Población de estudio

Para la selección de la muestra se examinaron tres fuentes de registros: los disponibles en los Servicios de Endocrinología y Nutrición y Cirugía General y Digestiva del Hospital Clínico San Carlos y la información obtenida del Archivo de Documentación Clínica donde constase el diagnóstico de “diabetes mellitus” en los informes de alta hospitalaria de los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica. En el periodo de estudio referido se registraron un total de 1166 nuevos procedimientos de cirugía bariátrica, mostrando una frecuencia homogénea durante los primeros diez años, seguida de un incremento gradual desde 2008 (Figura 3.1).

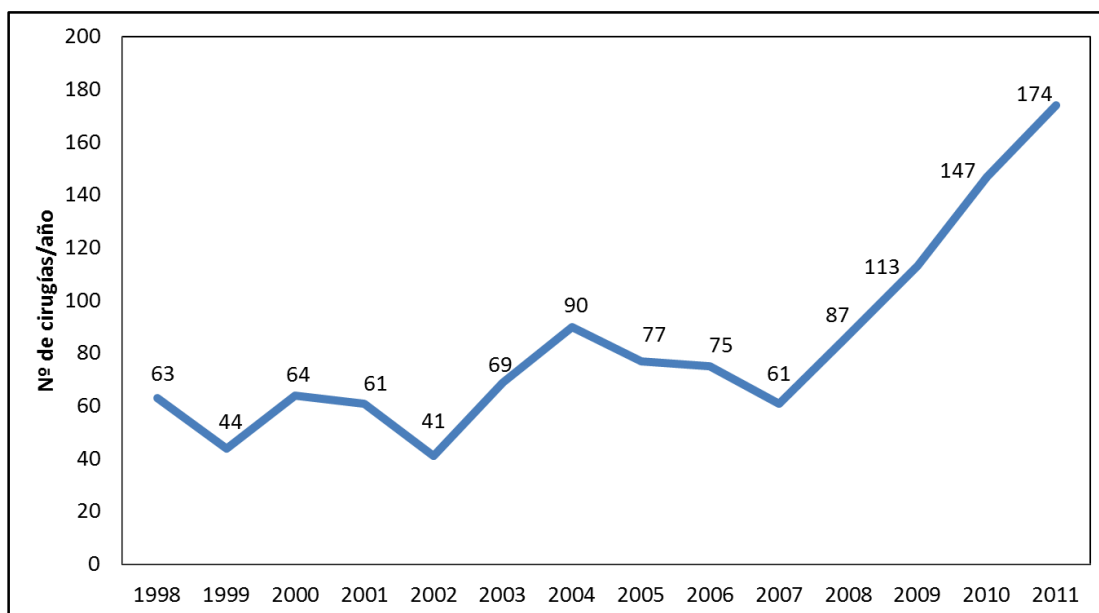


Figura 3.1: Número total de nuevas intervenciones de cirugía bariátrica entre 1998 y 2011.

Para el diagnóstico de DM2 se tuvieron en cuenta los criterios de la ADA. Se excluyeron los pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico (sólo tratamiento dietético), así como los posibles casos de DM tipo 1 o que hubieran estado catalogados

como DM2 pero sin cumplir estrictamente los criterios diagnósticos. De acuerdo a estos criterios de selección, se han incluido en nuestro estudio 242 pacientes válidos para el análisis, lo que representa un 21% del total de cirugías realizadas.

3.1.2 Consideraciones éticas

El estudio fue presentado al Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos y cumple las normativas de la Declaración de Helsinki.

3.1.3 Recogida de la información

La recogida de la información se llevó a cabo revisando las historias clínicas completas de los pacientes seleccionados, solicitadas al archivo central del Hospital, y se complementó con los informes electrónicos médicos y de laboratorio de las bases de datos del Hospital o de los centros de la Comunidad de Madrid (mediante el programa HORUS). En algunos casos fue necesario completar los datos mediante contacto telefónico para recabar información complementaria. En concreto, se investigó sobre su situación clínica actual: medidas antropométricas como el peso, su tratamiento farmacológico actual –especialmente en lo referido a fármacos para la diabetes, antihipertensivos e hipolipemiantes- y, si fuera posible, la última determinación analítica de glucemia o de Hb A1c de la que dispusiera.

3.2 Características de los pacientes

Las características de los pacientes recogidas en la base de datos que se ha elaborado para este estudio pueden clasificarse en dos grupos de variables:

- Variables observadas directamente de la historia clínica del paciente:
- Variables calculadas a partir de las anteriores

Tanto las variables observadas de medida como las calculadas, que se describen a continuación, se determinaron en los distintos tiempos de seguimiento: antes de la cirugía (codificado como “basal” o “precirugía”) y de manera anual tras la cirugía

(codificado como “1 año”, “2 años”, y así sucesivamente) hasta los 5 años postcirugía, o mientras durara el seguimiento del paciente.

3.2.1 Variables observadas:

Pueden diferenciarse en:

- Variables de identificación: Número de historia clínica y los datos demográficos como sexo, fecha de nacimiento y fecha de la intervención quirúrgica
- Variables de medida
 - Características antropométricas
 - Talla, en metros (m), con corrección a dos decimales
 - Peso, en kilogramos (kg), con corrección a un decimal
 - Características analíticas
 - Glucosa basal (mg/dL)
 - Hemoglobina glucosilada (HbA1c) (%)
 - Insulina (μU/mL)
 - Insulina: índice de sensibilidad (*homeostasis model assessment – HOMA-IR*), estimada mediante la fórmula:
$$\text{HOMA-IR} = \text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina (}\mu\text{U/mL)} / 405$$
 - Péptido C (ng/mL)
 - Colesterol total (mg/dL)
 - Fracción de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (mg/dL)
 - Fracción de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (mg/dL), estimado automáticamente mediante la fórmula de Friedewall, (siempre que las concentraciones de triglicéridos fueran inferiores a 300 mg/dl):
$$\text{cLDL} = \text{colesterol total} - (\text{triglicéridos}/5) + \text{cHDL}$$
 - Triglicéridos (mg/dL)
 - Características clínicas
 - Tiempo de evolución de la DM2 previo a la intervención quirúrgica: se consideró el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la DM2, en años, con corrección a un decimal

- Tipo de tratamiento antidiabético, codificado como fármacos antidiabéticos diferentes de insulina (incluyendo antidiabéticos orales y de administración subcutánea como los análogos de GLP-1), insulina o ambos
- Número de antidiabéticos diferentes de insulina
- Número de unidades de insulina utilizadas
- Presencia o ausencia de hipertensión arterial (HTA)
- Número de fármacos antihipertensivos empleados
- Presencia o ausencia de dislipemia (DL), incluyendo tanto hipercolesterolemia (cLDL > 100 mg/dl, cHDL < 40 varones o < 50 en mujeres), como hipertrigliceridemia (trilicéridos > 150 mg/dL).
- Número de fármacos hipolipemiantes empleados
- Presencia o ausencia de síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS)
- Presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular, catalogada como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica

3.2.2 **Variables calculadas:**

Variables de medida

Características antropométricas, calculadas según las recomendaciones de Deitel *et al* para registrar cambios de peso en los distintos tiempos del estudio y realizar las comparaciones pertinentes.

(a) Índice de masa corporal (IMC):

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$$

(b) Porcentaje de pérdida de peso (PPP):

$$\text{PPP} = [(\text{peso inicial} - \text{peso actual}) / \text{peso inicial}] \times 100$$

(c) Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP):

$$\text{PSP} = [(\text{peso inicial} - \text{peso actual}) / (\text{peso inicial} - \text{peso ideal})] \times 100$$

Se consideró el peso ideal para un IMC igual a 25 kg/m² (25 x Talla²), por lo que este resultado puede superponerse al de

Porcentaje de exceso de IMC perdido que se estima para un teórico de IMC igual a 25 kg/m².

3.2.3 Métodos de determinación analítica

Las determinaciones de laboratorio se realizaron a partir de muestras de sangre venosa extraídas en tubos con EDTA 3K, tras un periodo de ayuno mínimo de 10 horas. Las muestras fueron procesadas en el servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos. La calidad de los métodos de este laboratorio es evaluada con una periodicidad mensual mediante el Programa de garantía externa de la calidad de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC). En cuanto a la determinación de Hb A1c, cumple las recomendaciones de la ADA, que especifican que el método diagnóstico empleado para la determinación de Hb A1c debe estar certificado por el NGSP **

Los métodos empleados para cada medición y los valores de referencia quedan recogidos en la tabla 3.1.

Tabla 3.1: Método de laboratorio y valores de referencia para las variables analíticas estudiadas

Variable	Método de análisis	Valor de referencia
Glucosa basal	Autoanalizador BECKMAN COULTER AU600®: método de glucosa-hexoquinasa	60-100 mg/dL
Hb A1c	Autoanalizador TOSOHG8®: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico en gradiente. Calibrador armonizado a trazabilidad NGSP. Expresado en unidades NGSP/DCCT, en porcentaje y con un decimal, y en unidades IFCC, en mmol/mol, sin decimales	4,0-6,0 %
Insulina	IMMULITE 2000 Insulina (Siemens®): inmunoanálisis quimioluminiscente inmunométrico en fase sólida marcado con fosfatasa alcalina. La determinación se realiza en suero. El rango analítico del ensayo es de 2-300 µIU/mL	2,0-29,1 µIU/mL

Tabla 3.1 (cont.): Método de laboratorio y valores de referencia para las variables analíticas estudiadas

Variable	Método de análisis	Valor de referencia
HOMA	Fórmula matemática: glucosa (mg/dl) x insulina (μU/mL) / 405	1,0-3,0 NA
Péptido C	IMMULITE 2000 Péptido C (Siemens®): ensayo inmunométrico quimioluminiscente. La sensibilidad funcional del método es de 0,1 ng/mL. El rango analítico del ensayo va hasta 20 ng/mL	0,9-7,1 ng/mL
Colesterol total	Analizador BECKMAN COULTER AU2700®: prueba colorimétrica enzimática	140-200 mg/dL
HDL	Analizador BECKMAN COULTER AU2700®: prueba colorimétrica enzimática	40-100 mg/dL
LDL	Fórmula de Friedewald: LDL = colesterol total – (triglicéridos/5) + HDL, excepto si triglicéridos > 300 mg/dL	0-100 mg/dL
Triglicéridos	Analizador BECKMAN COULTER AU2700®: prueba colorimétrica enzimática	30-150 /dL

3.3 Definiciones

3.3.1 Definición de remisión de diabetes mellitus

Se ha considerado la remisión de DM2 según dos criterios, que se exponen a continuación:

3.3.1.1 Remisión según el consenso de expertos dela ADA, de 2009.

Considera remisión completa o parcial unos niveles de glucemia normales o por debajo del límite diagnóstico de diabetes, respectivamente, de al menos un año de duración, y en ausencia de tratamiento farmacológico, como se expone en la tabla 3.2.

Tabla 3.2: Definiciones de remisión de diabetes (ADA)

Tipo de remisión	Criterios
Remisión parcial	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia por debajo de los límites de diagnóstico de diabetes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb A1c no diagnóstica de diabetes (< 6,5%) ○ Glucemia plasmática en ayunas 100-125 mg/dl • Al menos un año de duración • Sin tratamiento farmacológico u otros procedimientos
Remisión completa	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles normales de glucemia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb A1c en rango de la normalidad (< 6 %) ○ Glucemia plasmática en ayunas < 100 mg/dl • Al menos un año de duración • Sin tratamiento farmacológico u otros procedimientos
Remisión prolongada	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión completa durante al menos 5 años

Teniendo en cuenta estos parámetros, hemos establecido dos nuevos criterios, que se corresponden con el de remisión completa (criterio 1) y remisión parcial (criterio 3):

- **Criterio 1:** criterio de remisión completa de la ADA (Buse, 2009): GPA < 100 mg/dl y HbA1c < 6%
- **Criterio 3:** Criterio de remisión parcial de la ADA: GPA < 126 mg/dl y HbA1c < 6,5%

Los pacientes que cumplan las condiciones de estos criterios se consideran remisores según cada criterio, y los restantes, no remisores.

3.3.1.2 Remisión basada en los valores de Hb A1c utilizados por la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus

En 2010 la ADA incorporó a sus criterios diagnósticos de DM la determinación de la Hb A1c (realizada en un laboratorio acreditado). Por este motivo, y como ya se ha empleado en estudios previos, se va a analizar también la remisión según los valores de normalidad de Hb A1c (< 5,7%), considerando mejoría niveles de Hb A1c 5,7-6,4%, según se indica en la tabla 3.3.

Tabla 3.3: Criterios de remisión basados en los valores de Hb A1c diagnósticos de DM

Tipo	Características
Remisión	Hb A1c < 5,7% y ausencia de tratamiento hipoglucemiante
Mejoría	Hb A1c 5,7-6,4% y ausencia de tratamiento hipoglucemiante
No remisión	Todos los demás casos

Teniendo en cuenta estos parámetros, hemos establecido otros dos criterios en función de los valores de HbA1c:

- **Criterio 2:** Criterio de HbA1c estricto (valor de HbA1c de normalidad): HbA1c < 5,7%
- **Criterio 4:** Criterio de HbA1c amplia (valor de HbA1c no diagnóstica de diabetes mellitus): HbA1c < 6,5%

Los pacientes que cumplan las condiciones de estos criterios se consideran remitores según cada criterio, y los restantes, no remitores.

También se tendrá en cuenta el porcentaje de pacientes que haya alcanzado el objetivo de control glucémico, considerando el establecido por la ADA de Hb A1c < 7%

3.3.2 Procedimientos quirúrgicos.

Los procedimientos quirúrgicos empleados en este estudio se han clasificado en las siguientes cuatro categorías, descritas en el apartado 1.4.2 de la Introducción:

- Gastroplastia vertical bandeada (GVB) de Mason o anillada (GVA) de Eckhout y Willbanks
- Gastrectomía vertical
- Bypass gástrico: incluye las intervenciones de bypass gástrico en Y de Roux, así como las realizadas con la técnica de Salmon y de Torres-Oca.
- Derivación bilio-pancreática: esta categoría incluye dos tipos de intervención, el cruce duodenal clásico y la anastomosis duodeno-ileal en asa única con

gastrectomía vertical (SADI-S, de su nombre en inglés *single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy*).

3.4 Métodos estadísticos

Para la preparación y depuración de la base de datos y para el análisis estadístico posterior se utilizó el software IBM SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA, versión 19.0.

3.4.1 Descripción de la población de estudio.

Para el análisis descriptivo se examinaron las distribuciones de las variables, realizando su descripción de la siguiente manera:

- Las variables categóricas cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes
- Las variables categóricas cuantitativas de tipo continuo se describieron como media (desviación estándar) si se confirmó normalidad en su distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS), o, en caso contrario, como mediana (rango intercuartílico Q_1 - Q_3).

3.4.2 Métodos para la comparación de variables

Para la comparación de las distintas variables se utilizaron los siguientes métodos:

- Prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) para probar la hipótesis de normalidad de la distribución de una variable continua.
- Prueba T para la comparación de medias de variables continuas de tipo normal con respecto a dos grupos independientes. Con carácter previo se llevó a cabo la prueba de Levene para contrastar la homogeneidad de varianzas.
- Prueba U de Mann-Whitney (2 muestras), para la comparación de las distribuciones de variables continuas en ausencia de normalidad, con respecto a dos grupos independientes.
- Prueba T para la comparación de medias de variables continuas de tipo normal para muestras relacionadas.

- Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo, para las variables relacionadas continuas no normales.
- Prueba de correlación de Pearson, para analizar la relación entre dos variables cuantitativas continuas con distribución normal.
- ANOVA de un factor, para contrastar la hipótesis de igualdad de medias de una variable cuantitativa respecto de una variable de factor, como por ejemplo, el tipo de cirugía.
- ANOVA de una vía de Kruskal-Wallis, como prueba no paramétrica análoga a la anterior, para el caso de las variables que no siguen distribución normal.
- Prueba Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher para la medida de la asociación en tablas de contingencia.
- Prueba z para la comparación de las proporciones de fila o columna en tablas de contingencia, con corrección de Bonferroni.
- Prueba de cambio de McNemar y prueba de Wilcoxon de los rangos con signos para muestras relacionadas.

3.4.3 Nivel de significación

El resultado de los contrastes realizados se indica expresando el p-valor obtenido, que se denota por p . Todas las pruebas de hipótesis realizadas fueron de tipo bilateral y se utilizó como nivel de significación el coeficiente $\alpha = 0,05$. Consecuentemente, los resultados se consideraron significativos cuando $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Criterios de inclusión. Selección de pacientes

Para este estudio se han evaluado los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento farmacológico intervenidos de cirugía bariátrica en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre enero de 1998 y diciembre de 2011. De un total de 1166 procedimientos realizados en este periodo de tiempo, se seleccionaron inicialmente 299 pacientes con diagnóstico de diabetes (25,8 % de las cirugías) (figura 4.1). De ellos, se han excluido 57 pacientes por diferentes causas (la mayoría por ausencia de tratamiento farmacológico) (figura 4.2), de tal manera que finalmente se consideran evaluables 242 pacientes para el estudio.

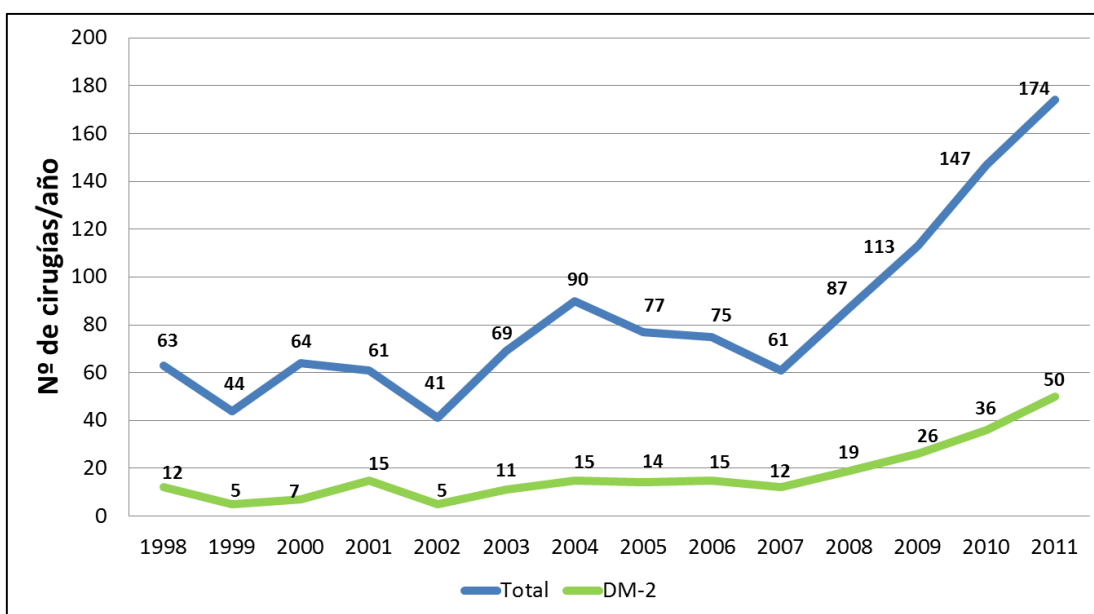


Figura 4.1: Relación entre el número de intervenciones de cirugía bariátrica al año, especificando el número de pacientes con diabetes

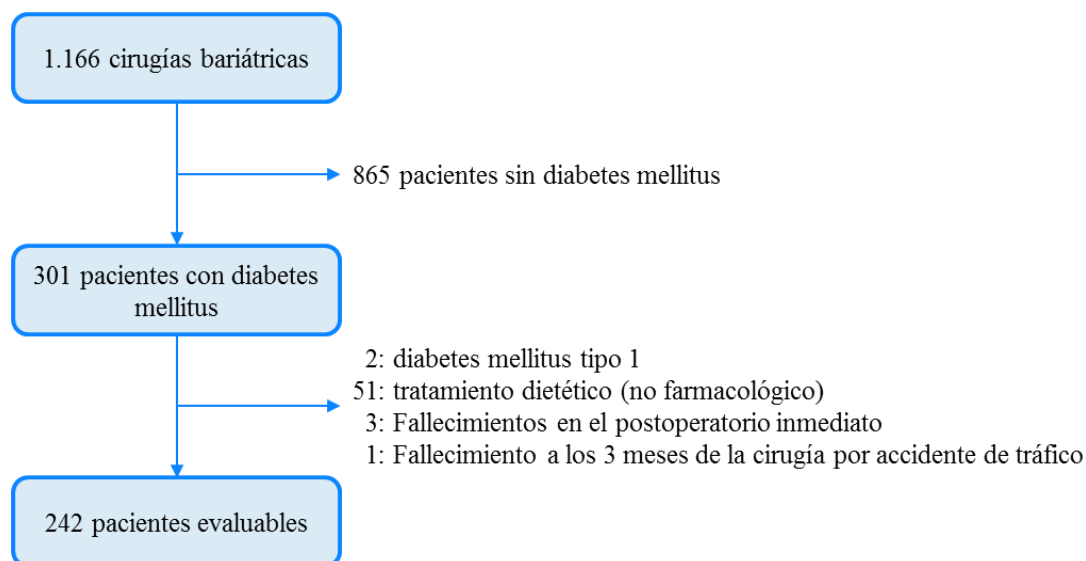


Figura 4.2: Flujo de selección de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento farmacológico intervenidos de cirugía bariátrica entre 1998 y 2011

Al tratarse de un estudio retrospectivo y dado que no hay un protocolo establecido al remitir al paciente con diabetes a cirugía bariátrica (que incluya ciertos parámetros analíticos de manera sistemática), no siempre constaban todos los parámetros analíticos en cada año de seguimiento de todos pacientes. Se ha considerado que esos datos ausentes (de los parámetros péptido C, insulina basal, perfil lipídico) no tienen influencia para identificar las remisiones según los diferentes criterios, ya que éstos están basados en los valores de glucemia plasmática en ayunas y de HbA1c, de los cuales sí hay datos disponibles en todos los pacientes. Por este motivo, se ha considerado que la carencia de ciertos datos no interfería en el objetivo principal del estudio, y los cálculos estadísticos se han realizado asumiendo que los datos ausentes se encontraban dentro del rango de la distribución. En los pacientes que estaban en tratamiento con insulina no se ha recogido la determinación de insulina basal ni de HOMA.

Se ha realizado el seguimiento de todos los pacientes hasta la fecha de elaborar el presente trabajo (2015). A fecha de junio de 2015, de los 242 pacientes, 130 continúan revisiones en nuestro Hospital, con 61 pacientes se han obtenido datos actuales mediante consulta de la historia clínica electrónica o mediante contacto telefónico (pero esta valoración es de su situación actual con respecto al peso, tratamiento farmacológico y parámetros analíticos, si estaban disponibles), 18 pacientes han fallecido en este

periodo de tiempo y de 32 pacientes se ha perdido seguimiento (bien por tratarse de pacientes remitidos a nuestro hospital para la cirugía y que posteriormente han continuado seguimiento en su centro de referencia, bien por motivos desconocidos para nosotros).

Como se puede apreciar por estos datos, el carácter retrospectivo del estudio también ha limitado el seguimiento de los pacientes, y por este motivo, decidimos analizar los resultados en los primeros cinco años tras la cirugía. En este periodo se han producido las siguientes pérdidas de seguimiento; 7 pacientes después del primer año, 11 pacientes tras el segundo año, 16 pacientes después del tercer año y 7 pacientes después del cuarto año. También han fallecido 7 pacientes:

- 1 paciente tras el primer año
- 1 paciente tras el segundo año, por causa desconocida para nosotros
- 3 tras el tercer año: una paciente en el postoperatorio inmediato de una segunda cirugía (BPG tras GV) debido a shock séptico por infección de catéter y fallo multiorgánico, otro paciente por complicaciones postquirúrgicas tras reconversión de un SADI-S debido a desnutrición muy severa (anemización sin encontrar punto sangrante, infección respiratoria e insuficiencia respiratoria); una por causa desconocida
- 2 tras el cuarto año: una paciente por carcinoma gástrico estadio IV y un paciente por causa desconocida

Además, de los 50 pacientes intervenidos en 2011, debido a las fechas de la cirugía, de 5 de ellos sólo hay revisiones hasta los 3 años, y del resto (42 pacientes) hasta los 4 años (en este grupo de pacientes hay dos pérdidas de seguimiento y un fallecimiento, ya contabilizados).

También hay que señalar que, además de las pérdidas y las muertes, de entre los pacientes con seguimiento durante todo el periodo, hay 20 pacientes de los que falta alguna o algunas revisiones intermedias, por ausencia a alguna consulta (sin poder conocer el motivo).

A continuación, en la figura 4.3 se resume el flujo de pacientes descrito anteriormente, durante el seguimiento, contabilizando las pérdidas de seguimiento, los fallecimientos y

los pacientes intervenidos en 2011 (que no completan 5 años de seguimiento); por su complejidad, no se han tenido en cuenta las ausencias/fluctuaciones de seguimiento de los pacientes que sí han completado los cinco años.

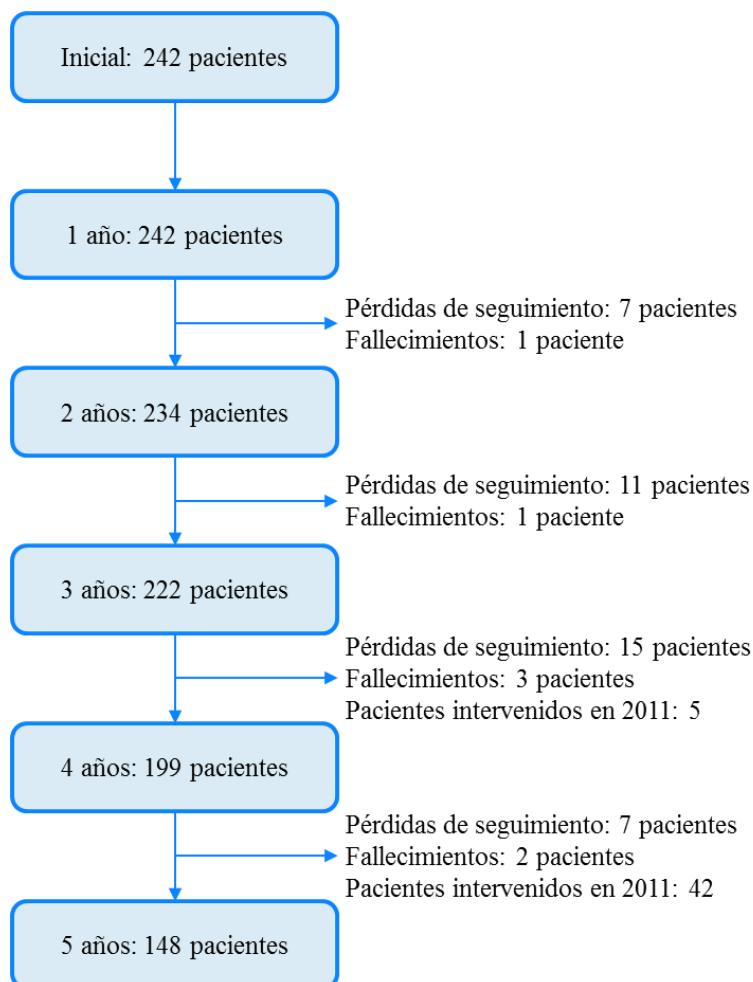


Figura 4.3: Flujo de pacientes durante el seguimiento

4.2 Estudio descriptivo. Características basales (demográficas, antropométricas, clínicas y analíticas)

De los 242 pacientes, 159 (65,4%) eran mujeres. Los pacientes tenían una edad media antes de la intervención de $51,6 \pm 10$ años y un IMC medio de $46,0 \pm 6,5$ kg/m². El tiempo de evolución de la diabetes antes de la cirugía era de 4 (2-9) años, tenían una HbA1c mediana de 6,7 (5,7-8,2) y el 35,1% estaban en tratamiento con insulina (el 67,5% restante, como se ha indicado, estaba en tratamiento con fármacos antidiabéticos distintos de insulina).

En la tabla 4.1 se recogen todas las características demográficas, antropométricas, clínicas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio, de manera global como en función del sexo.

Tabla 4.1: Características preoperatorias de los 242 pacientes incluidos en el estudio

	Total	Hombres	Mujeres
Número de pacientes	242	83 (34,3%)	159 (65,7%)
Edad (años)	51,6 ± 10,9	51,3 ± 11,2	51,8 ± 10,8
Peso (kg)	121,3 ± 20,7	133,8 ± 21,4	114,8 ± 17,0
IMC (kg/m ²)	46,0 ± 6,5	45,0 ± 6,0	46,6 ± 6,7
Tiempo evolución DM (años)	4 (2-9)	4 (1-9,5)	5 (2-9)
Tratamiento con insulina	85 (35,1)	27 (32,5%)	58 (36,5)
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	145 (118-189)	142 (118-172)	148 (118-195)
HbA1c (%)	6,7 (5,7-8,2)	6,6 (5,7-7,6)	6,8 (5,7-8,4)
Insulina (μIU/mL)	25,1 ± 14,7	27,1 ± 13,8	23,9 ± 15,3
HOMA (NA)	8,7 ± 5,9	9,1 ± 5,0	8,5 ± 6,5
Péptido C (ng/mL)	3,8 ± 2,1	4,9 ± 4,7	3,6 ± 2,1
Colesterol total (mg/dL)	191 ± 40,2	183,7 ± 37,5	195,2 ± 41,0
cHDL (mg/dL)	48,3 ± 11,5	43,4 ± 9,8	50,9 ± 11,5
cLDL (mg/dL)	108,8 ± 31,5	106,7 ± 30,1	109,9 ± 32,3
Triglicéridos (mg/dL)	187,3 ± 131,4	217,5 ± 176,8	171,7 ± 97,3
Valores: n(%), Media ± desviación estándar, Mediana (Q ₁ -Q ₃)			

4.2.1 Características basales según el tipo de cirugía

Del total de cirugías, se realizaron 21 (8,7%) gastroplastias verticales bandeadas o anilladas (GVB/GVA), 26 (10,7%) gastrectomías verticales (GV), 118 (48,8%) bypass gástrico y 77 (31,8%) derivaciones biliopancreáticas (DBP) (incluyendo derivación biliopancreática tipo Scopinaro, cruce duodenal y gastrectomía vertical con anastomosis duodeno-ileal –SADI-S-) (figura 4.4).

En 28 pacientes se realizó una 2ª cirugía: 10 BPG (8 desde GVB/A y 2 desde GV), 11 DBP (1 desde GVB, 8 desde GV y 1 desde BPG), 3 alargamientos de pie de asa de BPG por insuficiente pérdida de peso, 2 alargamiento del asa común en el SADI-S (de 200 a 250 cm) y 1 desmontaje de GVB.

De ellos, 6 precisaron una tercera cirugía: 1 desmontaje de cirugía previa (DBP, con GV en 1º tiempo), 3 alargamientos de pie de asa tras BPG (y GVB previa), 1 DBP tras GVB-BPG y 1 BPG (tras GVB y retirada de la banda).

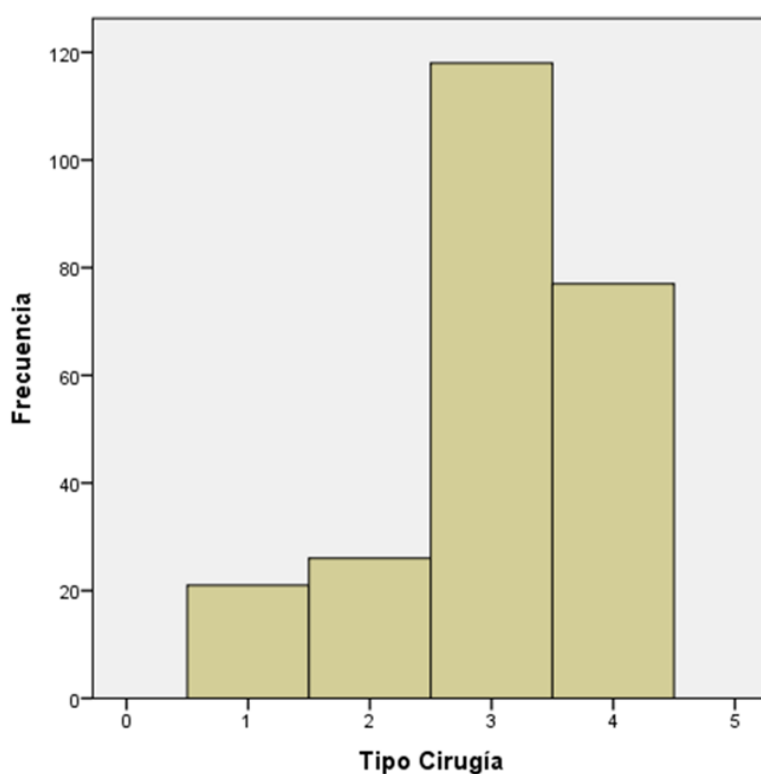


Figura 4.4: Distribución de los tipos de intervenciones de cirugía bariátrica

1 = Gastroplastia vertical bandeada/anillada (GVB/A), 2 = Gastrectomía vertical (GV);
3 =Bypass gástrico (BPG); 4 =Derivación biliopancreática (DBP)

En la tabla 4.2 se exponen las características preoperatorias de los pacientes clasificados según el tipo de intervención de cirugía bariátrica.

Tabla 4.2: Características preoperatorias de los pacientes según el tipo de cirugía

	GVB	GV	BPG	DBP/CD
Número de pacientes	21	26	118	77
Sexo femenino	18 (85,7)	12 (46,1)	88 (74,6%)	41 (53,2%)
Edad (años)				
Peso (kg)	117 ± 9,9	132,2 ± 27,7	119,1 ± 19,0	122,0 ± 21,6
IMC (kg/m²)	46,4 ± 3,8	47,9 ± 7,2	45,7 ± 6,6	45,8 ± 6,6
Tiempo evolución DM (años)	4 (1-11)	4 (2-5)	4 (1-8)	6 (2-11)
Tratamiento con insulina	8 (38%)	11 (42,3%)	35 (29,7%)	31 (40,2%)
GPA (mg/dL)	151 (125-193)	126 (112-154)	139 (117-177)	155 (128-202)
HbA1c (%)	6,9 (6,0-8,4)	6,0 (5,5-7,0)	6,5 (5,7-7,8)	7,0 (6,1-8,7)
Insulina (μIU/mL)	37,7	28,4 ± 14,6	13,3 ± 12,9	26,7 ± 18,1
HOMA (NA)	11,6	8,1 ± 3,5	8,3 ± 6,1	9,6 ± 6,7
Péptido C (ng/mL)	3,6 ± 1,5	4,1 ± 2,3	3,6 ± 1,5	3,9 ± 2,5
Colesterol total (mg/dL)	202,5 ± 48,4	180,0 ± 43,8	195,9 ± 36,3	185,0 ± 41,3
cHDL (mg/dL)	43,7 ± 13,5	45,7 ± 12,8	50,6 ± 11,0	46,4 ± 10,7
cLDL (mg/dL)	126,3 ± 36,9	101,8 ± 34,3	110,7 ± 30,9	105,1 ± 26,5
Triglicéridos (mg/dL)	141,0 ± 54,2	185,0 ± 87,3	178,3 ± 101,4	213,0 ± 185,7
GPA: Glucosa plasmática en ayunas				
Valores: n(%), Media ± desviación estándar, Mediana (Q ₁ -Q ₃)				

4.3 Estudio descriptivo durante el seguimiento

4.3.1 Evolución de la pérdida de peso

La evolución del peso en los cinco primeros años tras la cirugía, expresado con datos de peso, IMC, porcentaje de peso perdido (PPP) y porcentaje de sobrepeso perdido (PSP), se reflejan en la tabla 4.3.

Tabla 4.3: Evolución postquirúrgica del peso según la técnica quirúrgica

		Total	Según tipo de cirugía			
			GVB	GV	BPG	DBP
Peso (kg)	Basal	121,3± 20,7	117 ± 9,9	132,2 ± 27,7	119,1 ± 19,0	122,0 ± 21,6
	1 año	81,7±17,3	86,5 ± 9,8	96,9 ± 22,7	80,9 ± 15,7	76,3 ±15,8
	2 años	79,9±18,5	87,3 ±13,0	94,6 ± 20,9	78,2 ± 18,0	75,0 ± 16,5
	3 años	80,8 ± 16,9	83,3 ± 13,7	92,5 ± 22,5	79,6 ± 14,4	77,8 ± 17,3
	4 años	81,0 ± 16,9	84,9 ± 14,9	90,5 ± 19,9	81,1 ± 14,8	76,6 ± 17,2
	5 años	82,0 ± 17,3	85,8 ± 14,8	90,5 ± 23,2	82,1 ± 26,3	79,1 ± 18,1
IMC (kg/m²)	Basal	46,0± 6,5	46,4 ± 3,8	47,9 ± 7,2	45,7 ± 6,6	45,8 ± 6,6
	1 año	31,0 ± 5,8	34,7 ± 4,8	35,2 ± 6,5	31,0 ± 5,5	28,6 ± 5,1
	2 años	30,4 ± 6,4	34,3 ± 5,6	34,9 ± 6,2	30,0 ± 6,5	28,4 ± 5,4
	3 años	31,0 ± 5,7	33,0 ± 5,2	33,8 ± 6,0	31,2 ± 5,2	29,3 ± 5,9
	4 años	31,0 ± 5,5	32,4 ± 5,0	32,8 ± 4,3	31,6 ± 5,2	29,2 ± 6
	5 años	31,8 ± 5,5	32,8 ± 5,5	32,7 ±6,0	32,5 ± 4,8	30,4 ± 6,2
PPP (%)	1 año	32,3 ± 9,0	26,0 ± 7,9	26,2 ± 10,7	31,9 ± 7,2	36,8 ± 8,8
	2 años	33,5 ± 11,1	25,9 ± 9,8	26,2 ± 11,0	33,6 ± 11,0	38,0 ± 9,4
	3 años	32,0 ± 10,1	28,9 ± 10,8	27,7 ± 11,6	31,0 ± 8,0	35,4 ± 10,9
	4 años	31,5 ± 10,4	29,0 ± 8,0	29,7 ± 11,0	29,6 ± 7,7	34,9 ± 12,6
	5 años	30,7 ± 9,2	28,1 ± 9,0	32,0 ± 12,8	29,3 ± 7,5	33,3 ± 10,3
PSP (%)	1 año	74,3 ± 23,6	57,6 ± 20,2	56,4 ± 21,1	74,2 ± 21,0	85,3 ± 22,8
	2 años	77,0 ± 27,8	57,8 ± 24,0	57,3 ± 24,2	78,8 ± 29,0	86,4 ± 22,3
	3 años	73,4 ± 24,3	66,3 ± 23,6	60,7 ± 23,6	72,4 ± 21,8	81,2 ± 25,1
	4 años	72,8 ± 68,9	66,2 ± 21,6	64,0 ± 20,4	70,3 ± 22,7	80,2 ± 26,9
	5 años	70,2 ± 23,3	64,0 ± 22,9	67,9 ± 27,1	66,9 ± 21,0	77,1 ± 24,8
Media ± desviación estándar						

Entre cirugías, se observa una mayor pérdida de peso (reflejado por menor IMC y mayores PPP y PSP) en todos los años en el grupo de DBP, seguido de BPG, y posteriormente GV y GVB. En estos dos últimos grupos, el PPP y PSP aumenta en los años 3, 4º y 5º postcirugía, probablemente en relación con reintervenciones a técnicas mixtas o derivativas.

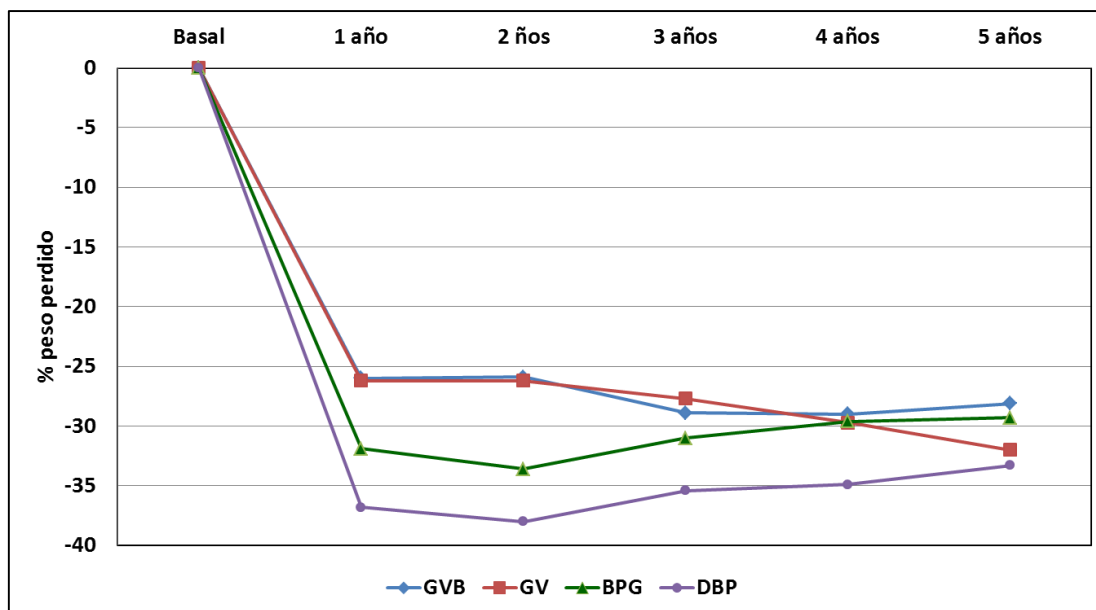


Figura 4.5: Evolución del porcentaje de peso perdido durante 5 años en los 4 tipos de cirugía.

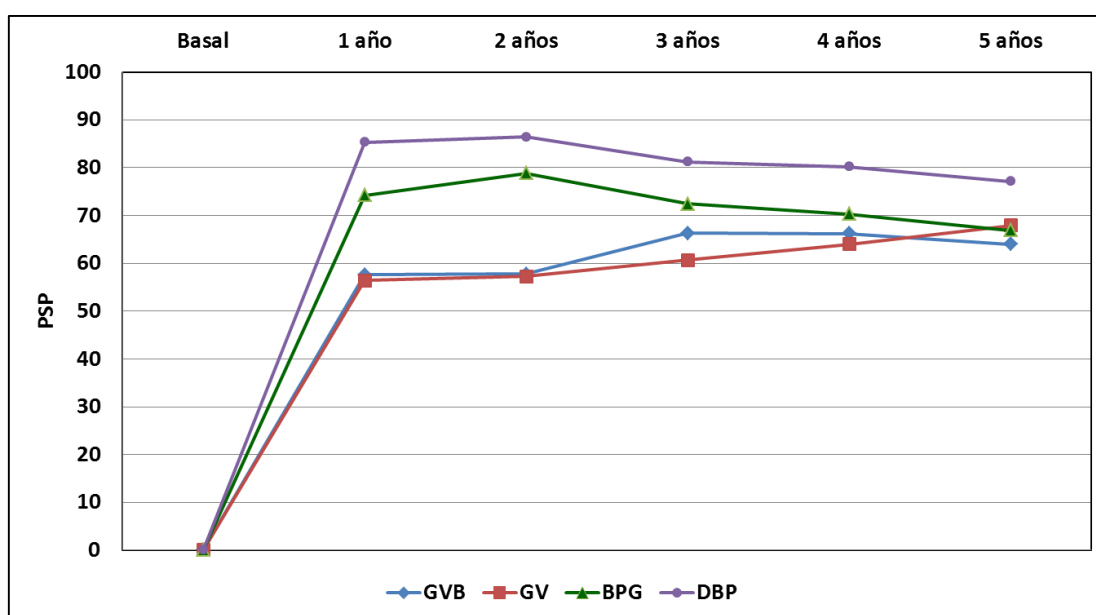


Figura 4.6: Evolución del porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) durante 5 años en los 4 tipos de cirugía.

4.3.2 Evolución de parámetros analíticos: control glucémico

Los valores de los parámetros analíticos relacionados con el control glucémico (glucosa plasmática en ayunas, HbA1c, insulina basal, HOMA y péptido C) en cada año tras la cirugía se detallan en la tabla 4.4.

Tabla 4.4: Evolución postquirúrgica de los parámetros analíticos relacionados con el control glucémico, según la técnica quirúrgica

	Años	Total	Según tipo de cirugía			
			GVB	GV	BPG	DBP
GPA (mg/dL)	Basal	145 (118-189)	151 (125-193)	126 (112-154)	139 (117-177)	155 (128-202)
	1 año	95 (87-110)	98 (88-121)	112,5 (90,5-125,5)	95,5 (88-110)	92 (84-102)
	2 años	96 (88-115)	96 (92-113)	103 (94-144)	96 (89-117)	93 (84-110)
	3 años	100 (87-118)	107 (92,5-141)	119 (96-144)	97 (87-110)	101,5 (86-109)
	4 años	99 (90-121)	118 (105-129)	98 (88-148)	100 (91-113)	97 (88-125)
	5 años	102,5 (94-128)	128 (103-143)	93,5 (88-101)	99,5 (91-112,5)	108 (96-126)
HbA1c (%)	Basal	6,7 (5,7-8,2)	6,9 (6,0-8,4)	6,0 (5,5-7,0)	6,5 (5,7-7,8)	7,0 (6,1-8,7)
	1 año	5,0 (4,7-5,6)	5,0 (4,7-5,8)	5,6 (4,8-6,0)	5,0 (4,7-5,5)	4,8 (4,5-5,2)
	2 años	5,0 (4,7-5,6)	5,0 (4,8-5,6)	5,2 (4,9-6,6)	5,0 (4,7-5,7)	4,8 (4,6-5,5)
	3 años	5,1 (4,7-5,7)	5,4 (4,8-6,7)	5,8 (5,0-6,6)	5,0 (4,7-5,5)	5,2 (4,6-5,4)
	4 años	5,0 (4,8-5,8)	5,7 (5,3-6,1)	5,0 (4,7-6,8)	5,1 (4,8-5,6)	5,0 (4,7-6,0)
	5 años	5,2 (4,9-6,1)	6,1 (5,2-6,6)	4,9 (4,7-5,2)	5,1 (4,8-5,9)	5,4 (5,0-6,0)
Insulina (μIU/mL)	Basal	25,1 ± 14,7	37,7	28,4 ± 14,6	13,3 ± 12,9	26,7 ± 18,1
	1 año	6,1 ± 5,4	7,5	10,7 ± 7,5	6,8 ± 5,2	3,3 ± 5,6
	2 años	6,0 ± 4,5	4,8	10,0 ± 5,7	6,0 ± 4,2	4,9 ± 4,0
	3 años	7,9 ± 6,1	-	12,3 ± 9,7	8,3 ± 5,8	6,0 ± 4,3
	4 años	8,3 ± 5,7	10,0	10,7 ± 7,1	9,3 ± 6,0	6,3 ± 4,5
	5 años	8,2 ± 4,6	4,3	12,1 ± 6,8	8,3 ± 4,0	7,2 ± 4,4
HOMA (NA)	Basal	8,7 ± 5,9	11,6	8,1 ± 3,5	8,3 ± 6,1	9,6 ± 6,7
	1 año	2,0 ± 1,5	1,6	3,2 ± 1,6	1,9 ± 1,4	1,2 ± 1,1
	2 años	1,8 ± 1,5	1,0	4,0 ± 2,0	1,7 ± 1,2	1,4 ± 1,0
	3 años	2,4 ± 2,2	-	4,4 ± 4,1	2,3 ± 1,8	1,9 ± 1,3
	4 años	2,3 ± 1,7	3,2	3,2 ± 2,9	2,4 ± 1,7	1,9 ± 1,1
	5 años	2,4 ± 1,4	1,2	3,6 ± 2,7	2,3 ± 1,2	2,3 ± 1,2
Péptido C (ng/mL)	Basal	3,8 ± 2,1	3,6 ± 1,5	4,1 ± 2,3	3,6 ± 1,5	3,9 ± 2,5
	1 año	1,8 ± 1,0	3,3	2,5 ± 1,4	2,2 ± 1,0	1,3 ± 0,6
	2 años	1,8 ± 1,0	-	2,6 ± 1,1	2,1 ± 0,8	1,4 ± 0,8
	3 años	2,1 ± 1,2	-	2,9 ± 1,7	2,0 ± 1,0	1,8 ± 0,9
	4 años	1,8 ± 0,9	-	1,9 ± 1,3	2,1 ± 0,9	1,5 ± 0,7
	5 años	2,0 ± 1,0	-	2,7 ± 1,0	2,1 ± 1,0	1,9 ± 0,8

Tras la cirugía, hay una mejoría en todos los grupos en todos los parámetros: glucemia plasmática en ayunas, HbA1c, reducción de insulina y HOMA (reflejo de la disminución en la resistencia a la insulina) y del péptido C. La reducción en estos parámetros es mayor en el grupo de DPB, seguido de BPG, y posteriormente GV y GVB.

Se observa una tendencia al aumento de la glucemia plasmática en ayunas y de HbA1c a lo largo de los años en el grupo de GVB.

4.3.3 Evolución de parámetros analíticos: perfil lipídico

La evolución de los parámetros analíticos relacionados con el perfil lipídico (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad –cHDL-, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad –cLDL- y triglicéridos) en cada año de seguimiento postcirugía se recoge en la tabla 4.5.

Tabla 4.5: Evolución postquirúrgica de los parámetros analíticos relacionados con el perfil lipídico, según la técnica quirúrgica

	Año postcirugía	Total	Según tipo de cirugía			
			GVB	GV	BPG	DBP
Colesterol total (mg/dL)	Basal	191 ± 40,2	202,5 ± 48,4	180,0 ± 43,8	195,9 ± 36,3	185,0 ± 41,3
	1 año	163,3 ± 44,2	207,6 ± 62,5	197,0 ± 42,5	168,8 ± 32,8	134,5 ± 34,8
	2 años	170,9 ± 45,2	187,5 ± 52,8	200,5 ± 55,2	180,4 ± 43,3	143,8 ± 29,0
	3 años	170,3 ± 41,2	178,0 ± 34,0	193,2 ± 45,3	183,0 ± 39,3	144,3 ± 29,4
	4 años	168,9 ± 45,7	175,2 ± 15,3	178,8 ± 60,3	186,4 ± 40,8	144,7 ± 38,3
	5 años	171,3 ± 41,2	175,9 ± 34,3	170,3 ± 68,7	186,9 ± 33,9	148,7 ± 34,2
cHDL (mg/dL)	Basal	48,3 ± 11,5	43,7 ± 13,5	45,7 ± 12,8	50,6 ± 11,0	46,4 ± 10,7
	1 año	52,3 ± 12,3	56,3 ± 13,1	55,3 ± 11,1	56,1 ± 11,7	45,1 ± 10,2
	2 años	56,5 ± 16,2	53,2 ± 13,5	63,3 ± 27,7	61,2 ± 12,9	48,5 ± 11,7
	3 años	56,8 ± 15,7	56,4 ± 9,3	62,5 ± 21,8	62,0 ± 15,0	47,3 ± 10,0
	4 años	56,6 ± 14,6	51,6 ± 6,8	56,8 ± 16,7	63,0 ± 14,3	48,6 ± 10,5
	5 años	56,9 ± 16,6	53,0 ± 11,0	62,3 ± 29,6	62,8 ± 16,0	48,2 ± 9,4

Tabla 4.5 (cont.): Evolución postquirúrgica de los parámetros analíticos relacionados con el perfil lipídico, según la técnica quirúrgica

	Año postcirugía		Total	Según tipo de cirugía		
cLDL (mg/dL)	Basal	108,8 ± 31,5	126,3 ± 36,9	101,8 ± 34,3	110,7 ± 30,9	105,1 ± 26,5
	1 año	87,1 ± 33,8	121,0 ± 45,6	113,6 ± 45,4	90,8 ± 26,6	69,3 ± 26,6
	2 años	93,4 ± 37,9	102,4 ± 48,6	123,0 ± 45,6	99,6 ± 37,7	74,0 ± 21,9
	3 años	93,6 ± 31,8	95,8 ± 30,9	111,6 ± 34,8	102,0 ± 30,2	76,2 ± 25,0
	4 años	93,8 ± 35,4	98,4 ± 19,2	100,7 ± 50,8	103,8 ± 33,0	78,3 ± 28,7
	5 años	93,6 ± 31,1	103,4 ± 29,3	82,6 ± 54,9	102,9 ± 24,8	80,1 ± 28,6
TG (mg/dL)	Basal	187,3 ± 131,4	141,0 ± 54,2	185,0 ± 87,3	178,3 ± 101,4	213,0 ± 185,7
	1 año	112,9 ± 58,7	139,3 ± 128,4	132,0 ± 56,6	104,1 ± 44,1	113,8 ± 56,1
	2 años	111,2 ± 62,1	108,8 ± 52,5	139,2 ± 88,4	109,5 ± 58,6	105,0 ± 57,5
	3 años	106,9 ± 55,8	106,0 ± 53,6	121,0 ± 56,6	101,9 ± 46,0	108,5 ± 66,6
	4 años	107,7 ± 54,6	114,5 ± 39,5	111,9 ± 62,3	106,0 ± 48,7	107,2 ± 61,4
	5 años	113,2 ± 53,3	117,0 ± 39,3	124,1 ± 83,5	108,7 ± 46,2	115,9 ± 58,2

4.4 Estudio de la remisión

Los criterios que se van a aplicar para considerar la remisión, según se expuso en el apartado 3.3.1, son los siguientes:

- **Criterio 1:** criterio de remisión completa de la ADA (Buse, 2009): GPA < 100 mg/dl y HbA1c < 6%
- **Criterio 2:** Criterio de HbA1c estricto (valor de HbA1c de normalidad): HbA1c < 5,7%
- **Criterio 3:** Criterio de remisión parcial de la ADA: GPA < 126 mg/dl y HbA1c < 6,5%

- **Criterio 4:** Criterio de HbA1c amplia (valor de HbA1c no diagnóstica de diabetes mellitus): $HbA1c < 6,5\%$

En todos ellos se incluye la ausencia de tratamiento farmacológico para la diabetes.

Se van a analizar los porcentajes de remisión en cada año según los diferentes criterios, comparando entre sí los dos primeros (más estrictos) y los dos últimos (menos estrictos), en función del sexo de los pacientes, del tipo de cirugía inicial y del tratamiento de diabetes prequirúrgico.

4.4.1 Remisión de la muestra total

4.4.1.1 Comparación entre todos los criterios

A continuación se recogen el número y porcentaje de remisiones en cada año, según los diferentes criterios. (tabla 4.6 y figura 4.7)

Se aprecia una disminución del porcentaje de sujetos en remisión con el paso de los años. Las curvas son más homogéneas para los criterios de remisión basados en la HbA1c y en los considerados como remisión parcial de la ADA. En cambio, cuando se considera la definición de criterio estricto de la ADA, al basarse en dos parámetros (glucosa y HbA1c), al fluctuar con más facilidad la glucosa y superar el umbral de 100 mg/dL, el paciente “entra y sale” de la remisión.

Tabla 4.6: Comparación de la remisión según los diferentes criterios

	Criterio 1: Remisión completa ADA	Criterio 2: Remisión HbA1c normal	Criterio 3: Remisión parcial ADA	Criterio 4: Remisión HbA1c no DM
1 año	103 (50,7%)	128 (63,1%)	133 (65,5%)	136 (67%)
2 años	98 (51,9%)	123 (65,1%)	126 (66,7%)	129 (68,3%)
3 años	81 (43,3%)	117 (62,5%)	122 (65,2%)	126 (67,4%)
4 años	72 (48,3%)	92 (61,7%)	95 (63,8%)	98 (65,3%)
5 años	50 (42,0%)	70 (58,8%)	73 (61,3%)	76 (63,9%)
N (%): Número (porcentaje) de remisiones				

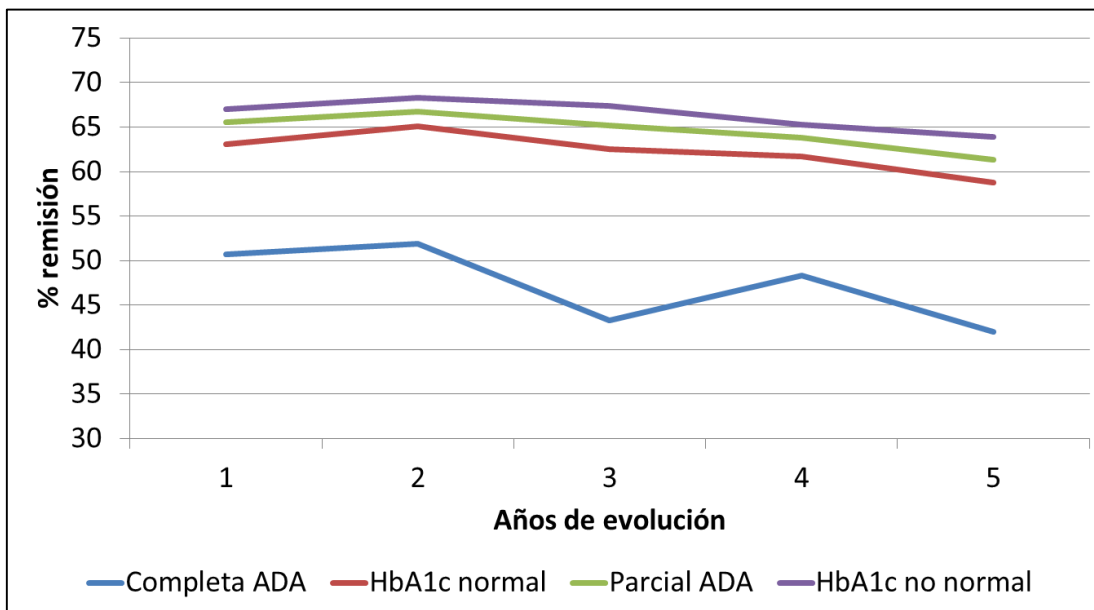


Figura 4.7: Comparación de la remisión según los diferentes criterios para el total de la muestra estudiada.

4.4.2 Remisión en función del sexo

4.4.2.1 Criterios 1 y 2: remisión completa de la ADA y HbA1c de normalidad

El estudio por sexos puede apreciarse que cuando los criterios son más estrictos (ADA), los hombres presentan mayor grado de remisión durante los primeros dos años, pero luego se invierte la tendencia y son las mujeres las que mantienen la remisión de una manera más estable a lo largo de los 5 años (Tabla 4.7 y figura 4.8). La tendencia es más estable con el criterio n° 2 basado únicamente en la HbA1c, apreciándose del mismo modo una superioridad en la tasa de remisión entre los hombres con respecto a las mujeres.

Tabla 4.7: Comparación entre los criterios más estrictos de remisión en función del sexo

	Criterio 1: Remisión completa ADA			Criterio 2: Remisión HbA1c normal		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
1 año	103 (50,7%)	40 (58,0%)	63 (47,0%)	128 (63,1%)	50 (72,5%)	78 (58,2%)
2 años	98 (51,9%)	33 (57,9%)	65 (49,2%)	123 (65,1%)	43 (75,4%)	80 (60,6%)
3 años	81 (43,3%)	22 (39,3%)	59 (45,0%)	117 (62,6%)	38 (67,9%)	79 (60,3%)
4 años	72 (48,3%)	23 (48,9%)	49 (48,0%)	92 (61,7%)	33 (70,2%)	59 (57,8%)
5 años	50 (42,0%)	12 (37,5%)	38 (43,7%)	70 (58,8%)	21 (65,6%)	49 (56,3%)
N (%): Número (porcentaje) de remisiones						

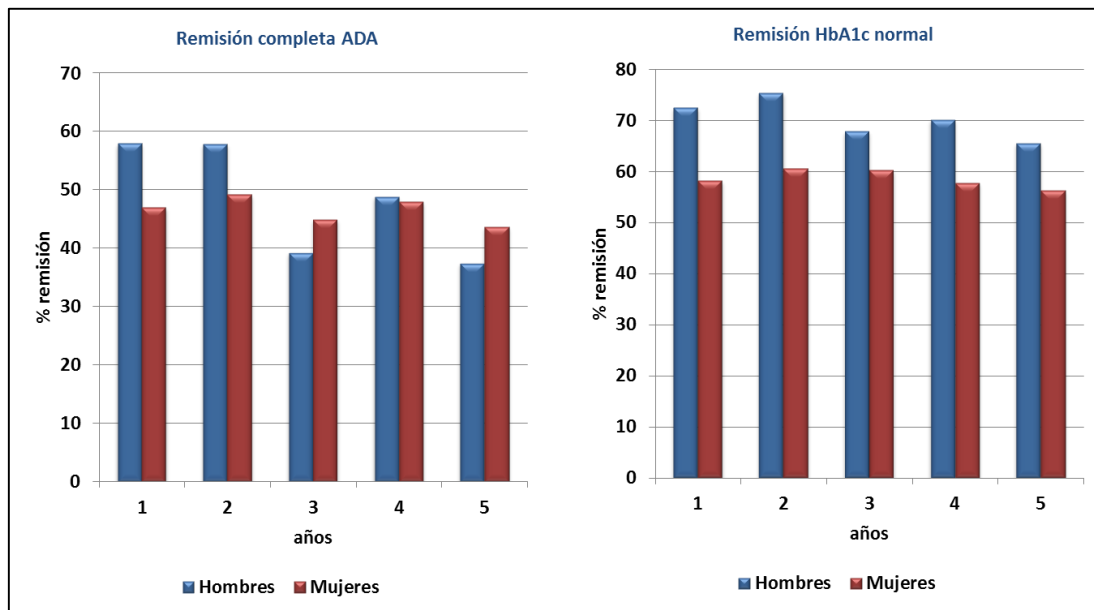


Figura 4.8: Comparación de tasas de remisión por sexos según criterios 1 y 2.

4.4.2.2 Criterios 3 y 4: remisión parcial de la ADA y HbA1c no diagnóstica de diabetes

Con estos criterios más laxos, se observa que los hombres siguen teniendo unas mayores tasas de remisión a lo largo de los 5 años y sin apenas cambios durante ese periodo (tabla 4.8 y figura 4.9)

Tabla 4.8: Comparación de los criterios menos estrictos de remisión en función del sexo

	Criterio 3: Remisión parcial ADA			Criterio 4: Remisión HbA1c no-DM		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
1 año	133 (65,5%)	52 (75,4%)	81 (60,4%)	136 (67,0%)	52 (75,4%)	84 (62,7%)
2 años	126 (66,7%)	43 (75,4%)	83 (62,9%)	129 (68,3%)	44 (77,2%)	85 (64,4%)
3 años	122 (65,2%)	41 (73,2%)	81 (61,8%)	126 (67,4%)	43 (76,8%)	83 (63,4%)
4 años	95 (63,8%)	33 (70,2%)	62 (60,8%)	98 (65,8%)	34 (72,3%)	64 (62,7%)
5 años	73 (61,3%)	23 (71,9%)	50 (57,5%)	76 (63,9%)	25 (78,1%)	51 (58,6%)
N (%): Número (porcentaje) de remisiones						

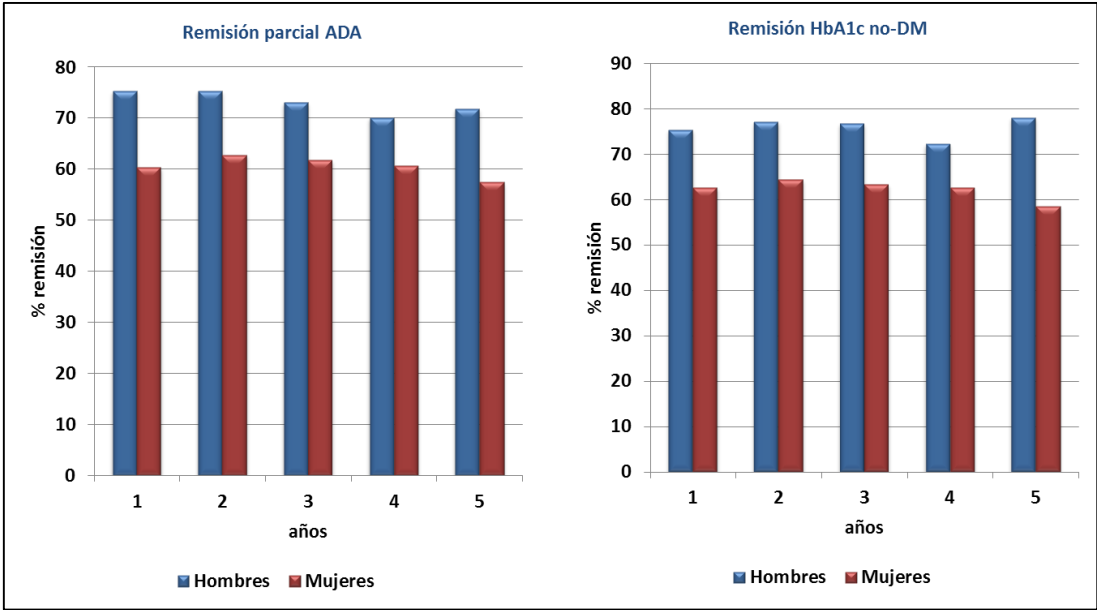


Figura 4.9: Comparación de tasas de remisión por sexos según criterios 3 y 4, menos estrictos.

4.4.3 Remisión en función del tipo de cirugía

4.4.3.1 Criterios 1 y 2: remisión completa de la ADA y HbA1c de normalidad

La distribución de los pacientes por tipos de cirugía, reduce el número de sujetos a evaluar en las técnicas restrictivas, como la GVB y la GV por lo que los porcentajes de remisión en estas dos técnicas no son muy valorables (tabla 4.9); además la reconversión quirúrgica después del 3º año en ambas técnicas hacia BPG o DBP hacen que globalmente mejore las tasas de remisión en el 4º y 5º año.

La muestra de sujetos más interesante para comparar se produce en los que se realizaron BPG y DBP. Como podemos apreciar en la tabla 4.9, ambas técnicas producen unas tasas de remisión estrictas (según ADA) muy similares entre sí, en torno al 50 %, siendo algo mayores para la DBP cuando el criterio de remisión aplicado es el de la HbA1c. Este efecto se iguala a partir del tercer año, siendo en el año-5 incluso inferior en la DBP que en el BPG. Un análisis más detallado del tipo de paciente y tratamiento en cada brazo de la cirugía podría explicar esas diferencias a lo largo del periodo analizado de 5 años.

Tabla 4.9: Comparación entre los criterios más estrictos de remisión en función del tipo de cirugía

	Criterio 1: Remisión completa ADA				Criterio 2: Remisión HbA1c normal			
	GVB	GV	BPG	DBP	GVB	GV	BPG	DBP
1 año	5 (35,7%)	10 (45,5%)	51 (51,5%)	37 (54,4%)	6 (42,9%)	11 (50,0%)	62 (62,6%)	49 (72,1%)
2 años	4 (30,8%)	7 (31,8%)	53 (58,2%)	34 (54,0%)	5 (38,5%)	11 (50,0%)	59 (64,8%)	48 (76,2%)
3 años	6 (37,5%)	7 (31,8%)	39 (47,0%)	29 (43,9%)	9 (56,3%)	10 (45,5%)	53 (63,9%)	45 (68,2%)
4 años	2 (28,6%)	9 (47,4%)	32 (49,2%)	29 (50,0%)	3 (42,9%)	12 (63,2%)	41 (63,1%)	36 (62,1%)
5 años	2 (20,0%)	5 (55,6%)	30 (50,8%)	13 (31,7%)	4 (40,0%)	7 (77,8%)	38 (64,4%)	21 (51,2%)
N (%): Número (porcentaje) de remisiones								

4.4.3.2 Criterios 3 y 4: remisión parcial de la ADA y HbA1c no diagnóstica de diabetes

Como sucede con los criterios anteriormente evaluados, el número de sujetos de las técnicas restrictivas es pequeño para extraer conclusiones válidas. En el caso de la GV de nuevo existe un repunte de mejora de remisión en los años 4 y 5 en probable relación con las reconversiones quirúrgicas (tabla 4.10).

Respecto a las muestras más sólidas de BPG y DBP, las tendencias son muy similares a las apreciadas y comentadas más arriba con los criterios más estrictos ligados a la determinación de HbA1c, no encontrándose diferencias clínicas relevantes entre ambos tipos de cirugía (tabla 4.10)

Tabla 4.10: Comparación entre los criterios menos estrictos de remisión en función del tipo de cirugía

	Criterio 3: Remisión parcial ADA				Criterio 4: Remisión HbA1c no-DM			
	GVB	GV	BPG	DBP	GVB	GV	BPG	DBP
1 año	6 (42,9%)	13 (59,1%)	64 (64,6%)	50 (73,5%)	6 (42,9%)	14 (63,6%)	66 (66,7%)	50 (73,5%)
2 años	5 (38,5%)	11 (50,0%)	62 (68,1%)	48 (76,2%)	5 (38,5%)	12 (54,5%)	64 (70,3%)	48 (76,2%)
3 años	10 (62,5%)	11 (50,0%)	55 (66,3%)	46 (69,7%)	11 (68,8)	13 (59,1%)	56 (67,5%)	46 (69,7%)
4 años	3 (42,9%)	12 (63,2%)	42 (64,6%)	38 (65,5%)	4 (57,1%)	12 (63,2%)	42 (64,6%)	40 (69,0%)
5 años	4 (40,0%)	7 (77,8%)	39 (66,1%)	23 (56,1%)	4 (40,0%)	7 (77,8%)	40 (67,8%)	25 (61,0%)
N (%): Número (porcentaje) de remisiones								

4.4.4 Remisión en función del tratamiento antidiabético prequirúrgico

Los diferentes porcentajes de remisión a lo largo de los años al clasificar a los pacientes según el tratamiento para la diabetes previo a la cirugía se recogen en las siguientes tablas (en la tabla 4.11 según los criterios más estrictos tanto de la ADA como del valor

de HbA1c y en la tabla 4.12 según los criterios de remisión parcial de la ADA y valor de HbA1c menos estricto).

Para cada criterio de remisión se ha realizado la comparación entre los dos grupos de tratamiento (antidiabéticos orales e insulina), mediante la prueba de Chi cuadrado. En todos los años del seguimiento y con los 4 criterios de remisión, se ha encontrado un mayor porcentaje de remisión en los pacientes que tenían tratamiento previo con antidiabéticos orales frente a los que estaban tratados con insulina, con una diferencia clara y estadísticamente significativa.

4.4.4.1 Criterios 1 y 2: remisión completa de la ADA y HbA1c de normalidad

Los datos de la remisión clasificados por el tratamiento antidiabético previo, aplicando los criterios de remisión más estrictos (criterio 1 y criterio 2) se muestran en la tabla 4.11 y figura 4.10, así como el estudio comparativo, para cada criterio, entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 4.11: Comparación entre los criterios más estrictos de remisión en función del tratamiento antidiabético prequirúrgico

	Criterio 1: Remisión completa ADA			Criterio 2: Remisión HbA1c normal		
	ADOs	Insulina	p	ADOs	Insulina	p
1 año	84 (67,2%)	19 (24,4%)	0,000	104 (83,2%)	24 (30,8%)	0,000
2 años	82 (68,9%)	16 (22,9%)	0,000	101 (84,9%)	22 (31,4%)	0,000
3 años	70 (59,8%)	11 (15,7%)	0,000	95 (81,2%)	22 (31,4%)	0,000
4 años	54 (63,5%)	18 (28,1%)	0,000	67 (78,8%)	25 (39,1%)	0,000
5 años	38 (55,9%)	12 (23,5%)	0,001	54 (79,4%)	16 (31,4%)	0,000
N (%): Número (porcentaje) de remisiones						
ADOs: Antidiabéticos orales						

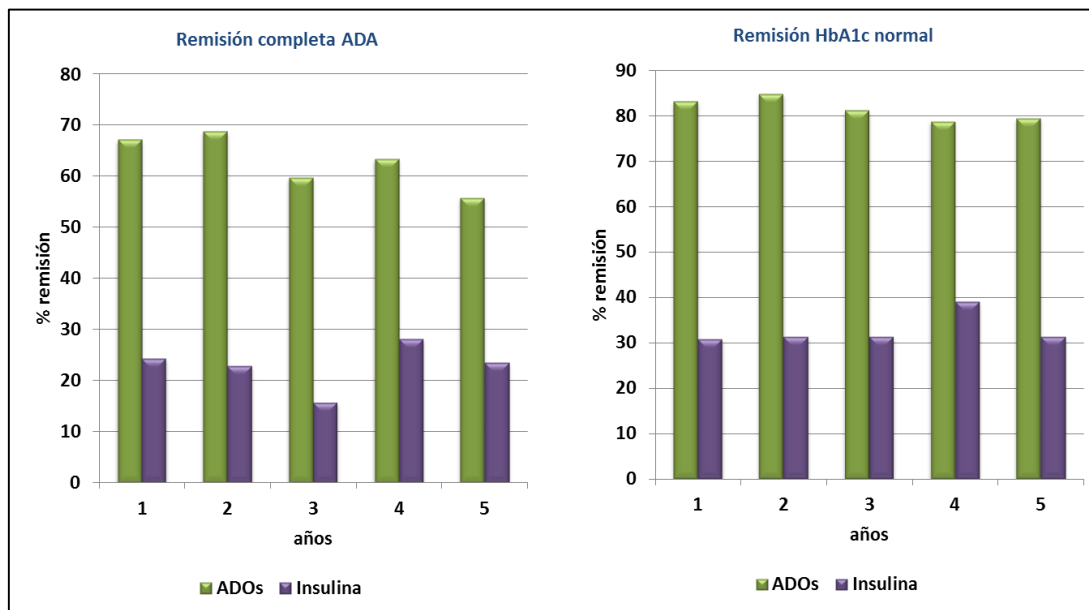


Figura 4.10: Tasas de remisión en función del tratamiento pre-cirugía y de acuerdo a los criterios más estrictos (ADA y de HbA1c)

Como se ha comentado antes, se observa una mayor remisión (más del doble) en el grupo que antes de la cirugía recibía tratamiento con antidiabéticos orales con respecto a los que se trataban con insulina, tanto con el criterio 1 como con el criterio 2, y las diferencias son estadísticamente significativas en ambos casos.

4.4.4.2 Criterios 3 y 4: remisión parcial de la ADA y HbA1c no diagnóstica de diabetes

En la tabla 4.12 y figura 4.11 se recogen los datos de la remisión clasificados por el tratamiento antidiabético previo, aplicando los criterios de remisión menos estrictos (criterio 3 y criterio 4). También se incluye el estudio comparativo, para cada criterio, entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 4.12: Comparación entre los criterios menos estrictos de remisión en función del tratamiento antidiabético prequirúrgico

	Criterio 3: Remisión parcial ADA			Criterio 4: Remisión HbA1c no-DM		
	ADOs	Insulina	p	ADOs	Insulina	p
1 año	106 (84,8%)	27 (34,6%)	0,000	108 (86,4%)	28 (35,9%)	0,000
2 años	102 (85,7%)	24 (34,3%)	0,000	104 (87,4%)	25 (35,7%)	0,000
3 años	98 (83,8%)	24 (34,3%)	0,000	101 (86,3%)	25 (35,7%)	0,000
4 años	70 (82,4%)	25 (39,1%)	0,000	71 (83,5%)	27 (42,2%)	0,000
5 años	54 (79,4%)	19 (37,3%)	0,000	55 (80,9%)	21 (41,2%)	0,000
N (%): Número (porcentaje) de remisiones						
ADOs: Antidiabéticos orales						

También con estos criterios se detecta una mayor remisión en el grupo de tratamiento con antidiabéticos orales con respecto a los que se trataban con insulina, tanto con el criterio 3 como con el criterio 4, y las diferencias son así mismo estadísticamente significativas en los dos casos.

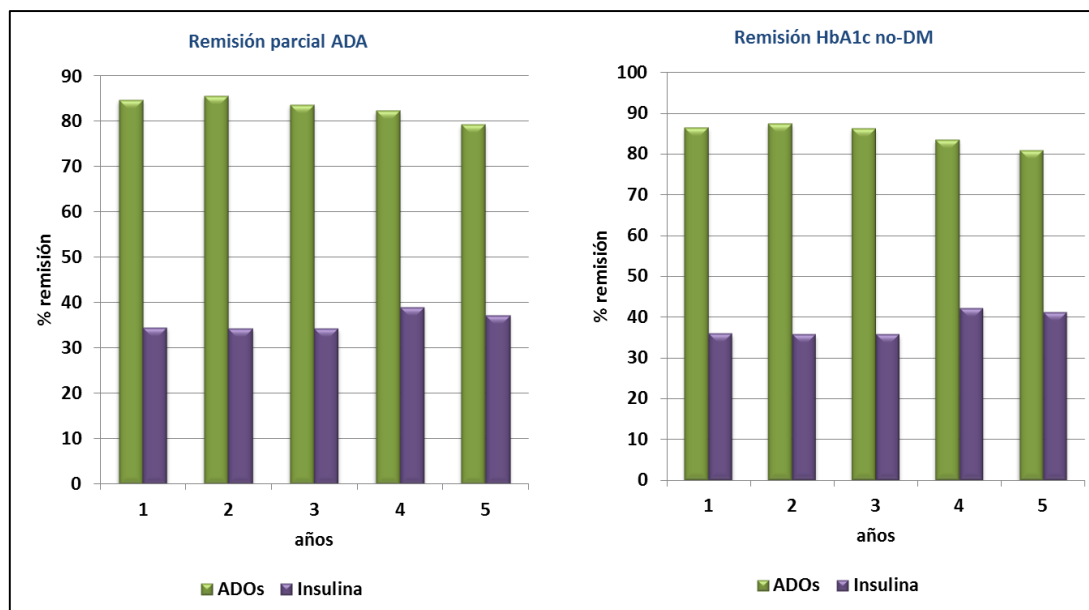


Figura 4.11: Tasas de remisión en función del tratamiento pre-cirugía y de acuerdo a los criterios menos estrictos (ADA y de HbA1c)

4.5 Evaluación de la remisión

Como se describía en el apartado 4.4.1 al hablar de las tasas totales de remisión, se observa una disminución del porcentaje de sujetos en remisión con el paso de los años. También puede apreciarse que los porcentajes de remisión a lo largo de los 5 años estudiados son más homogéneos para los criterios basados en la HbA1c (tanto considerando el valor de normalidad como el valor no diagnóstico de diabetes) y el criterio de remisión parcial de la ADA, que con el criterio de remisión estricta de la ADA. Este último tiene en cuenta el valor de HbA1c y de glucemia < 100 mg/dL, y como la glucemia puede fluctuar con más facilidad y superar dicho punto de corte, hace que un paciente que un año está en remisión, por una pequeña fluctuación de glucemia, en otro año no lo esté.

Teniendo en cuenta estas observaciones, se ha procedido a realizar una evaluación de la remisión en cada paciente a lo largo de los años del estudio. A cada paciente se le asignó un valor “1” o “0” en cada año, según cumpliera los criterios de remisión o no (0=no remisión; 1= remisión), con cada uno de los cuatro criterios. De esta manera, a lo largo de los 5 años un paciente podría estar siempre en remisión (presentar “1” en todos los años), nunca en remisión (presentar “0” en todos los años), o remisión variable

(presentar secuencias variables de “0” y “1” en los 5 años). Así, los pacientes quedarían clasificados en tres nuevos grupos: los “nunca remitores”, los “remitores variables” y los “remitores persistentes” (siempre remitores).

Tabla 4.13: Diferentes categorías de remisión a lo largo de los 5 años, según los distintos criterios de remisión

	No remisión persistente	Remisores variables	Remisión persistente
Criterio 1: Remisión completa ADA	77 (34.1 %)	74 (32,7 %)	75 (33.2 %)
Criterio 2: HbA1c normal	59 (26.1%)	43 (19.0 %)	124 (54.9%)
Criterio 3: Remisión parcial ADA	53 (23.5 %)	42 (18.6 %)	131 (57.9 %)
Criterio 4: HbA1c no diagnóstica de DM	51 (22.6 %)	39 (17.3 %)	136 (60.1 %)
N: número de pacientes			

Si aplicamos el criterio estricto de la ADA una tercera parte de los pacientes son catalogados como remitores variables, mientras que por cualquiera de las otros criterios de remisión establecidos se reduce casi a la mitad, en un 18 % aproximadamente.

A continuación se ha procedido al análisis de las distintas características preoperatorias en cada uno de los grupos, para ver si existen diferencias que puedan relacionarse con la remisión. Se ha empleado la prueba de Kruskal-Wallis para realizar las comparaciones no paramétricas con las características continuas y la prueba de Chi cuadrado para las comparaciones con variables categóricas.

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la evolución de la remisión en los 5 años y los siguientes parámetros preoperatorios:

- Peso (pero no IMC)
- HbA1c
- Glucemia plasmática en ayunas

- Péptido C
- Tiempo de evolución de la diabetes
- Tratamiento previo de la diabetes

No se ha encontrado relación con el IMC precirugía, los valores de insulina plasmática ni HOMA; ni tampoco con el sexo ni con el tipo de cirugía realizada (tabla 4.14).

Tabla 4.14: Comparaciones entre parámetros clínicos y analíticos prequirúrgicos en el estudio de remitores a los 5 años

Parámetros clínicos y analíticos precirugía	p
Sexo	0,146
Peso	0,001
IMC	0,093
Tiempo de evolución de diabetes	0,000
Tratamiento de diabetes	0,000
HbA1c	0,000
Glucemia plasmática en ayunas	0,000
Insulina	0,52
HOMA	0,139
Péptido C	0,003
* prueba de Kruskal-Wallis para realizar las comparaciones no paramétricas con las características continuas y la prueba de Chi cuadrado para las comparaciones con variables categóricas	

4.5.1 Asociación entre remisión y tiempo de evolución de la diabetes

Se aprecia que existe un menor tiempo de evolución de la diabetes en el grupo de remisión persistente durante los 5 años, con respecto al grupo de remisión variable y a los no remitores persistentes, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (figura 4.12).

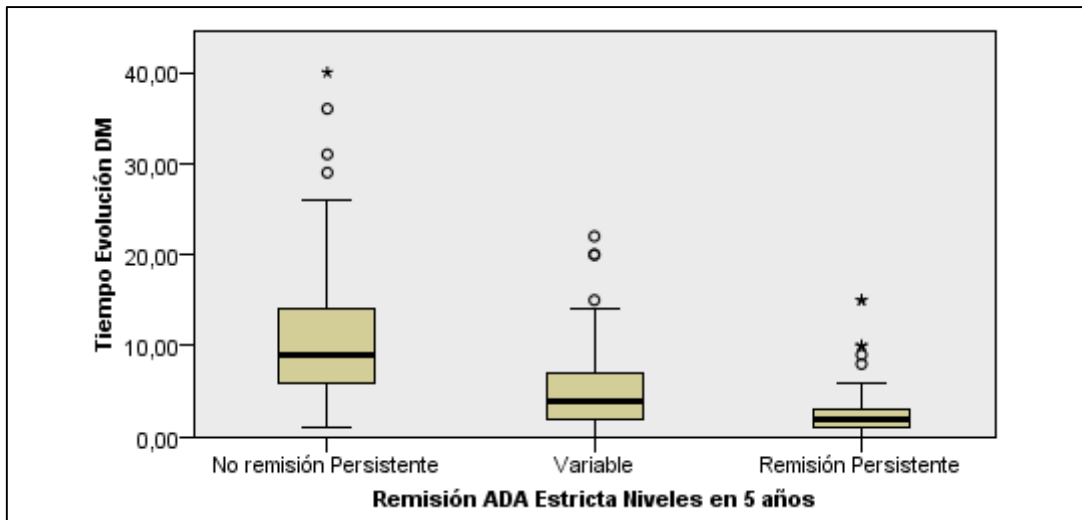


Figura 4.12: Asociación entre remisión y tiempo de evolución de la diabetes (Prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes, $p = 0,000$).

4.5.2 Asociación entre remisión y tratamiento previo de la diabetes

Como puede apreciarse en la figura 4.13, a los 5 años de seguimiento, la tasa de remisión persistente es mayor en los pacientes con tratamiento previo con ADOs, mientras que los insulino-dependientes son más susceptibles de no remisión persistente.

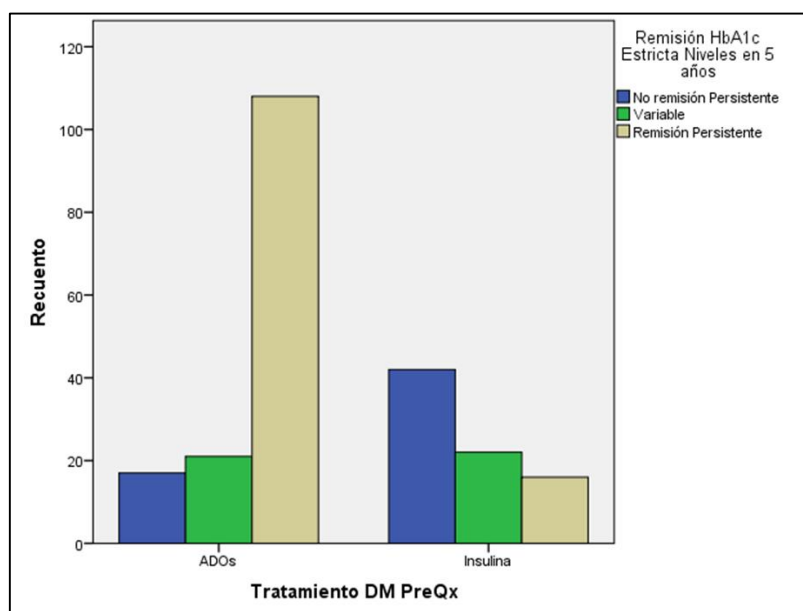


Figura 4.13: Asociación entre remisión y tratamiento previo de la diabetes

4.5.3 Asociación entre remisión y peso preoperatorio

El peso pre cirugía también influye en la distribución de los sujetos con distinto tipo de remisión, siendo los que mayor peso presentan los que se asocian con una remisión persistente (figura 4.14)

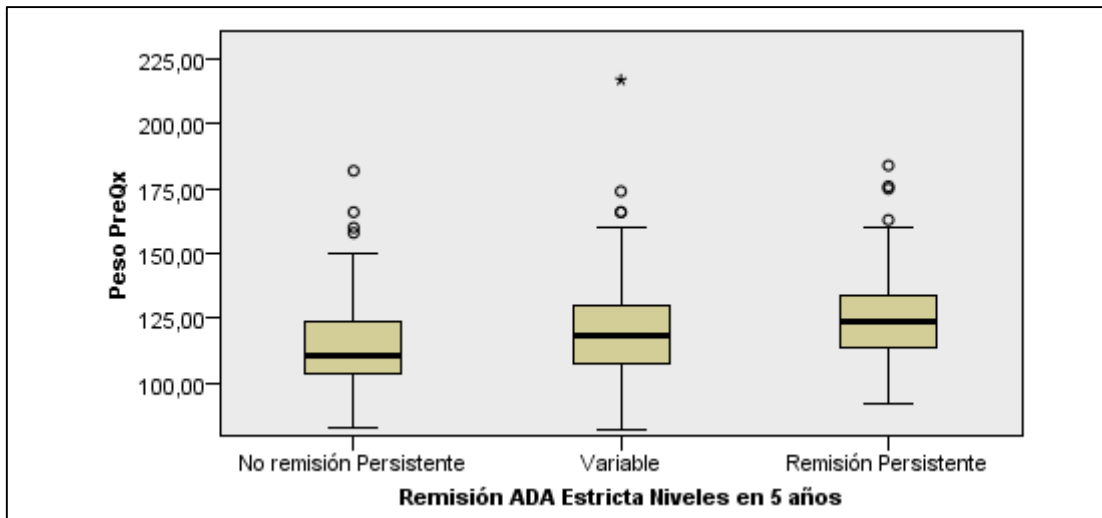


Figura 4.14: Asociación entre remisión y peso preoperatorio (Prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes, $p = 0,001$)

4.5.4 Asociación entre remisión y HbA1c

El grado de control glucémico previo a la cirugía, reflejado en los valores de HbA1c, también se ha asociado con la evolución de la remisión: los pacientes con remisión persistente presentaban unas cifras menores de HbA1c preoperatoria (figura 4.15).

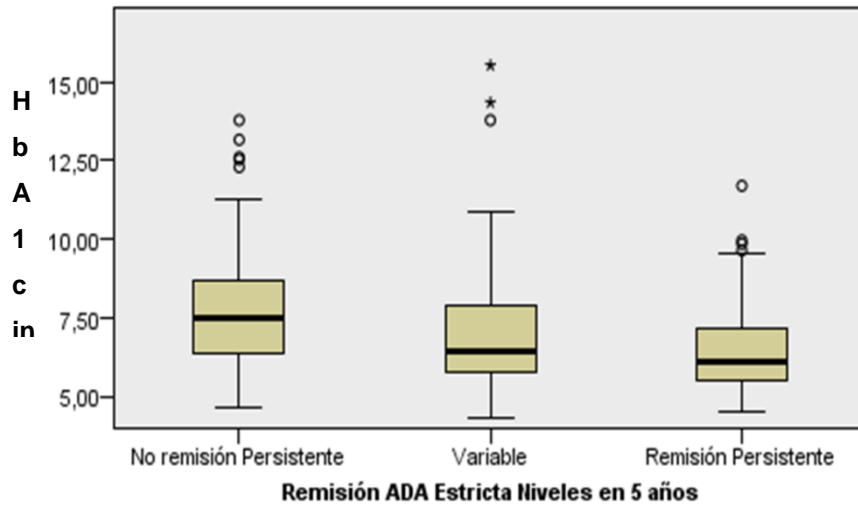


Figura 4.15: Asociación entre remisión y HbA1c preoperatoria ($p = 0,000$)

4.5.5 Asociación entre remisión y glucemia plasmática en ayunas

Al igual que sucede con la HbA1c, una menor glucemia precirugía se asocia con mayor probabilidad de remisión persistente (figura 4.16)

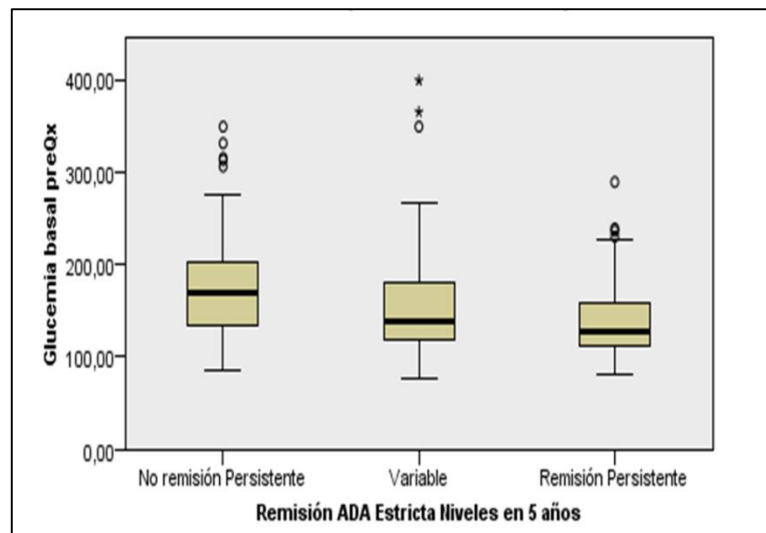


Figura 4.16: Asociación entre remisión y glucemia plasmática en ayunas ($p = 0,000$)

4.5.6 Asociación entre remisión y Péptido C

El grado de reserva pancreática también se asocia con la posibilidad de remisión y la persistencia de la misma (figura 4.17).

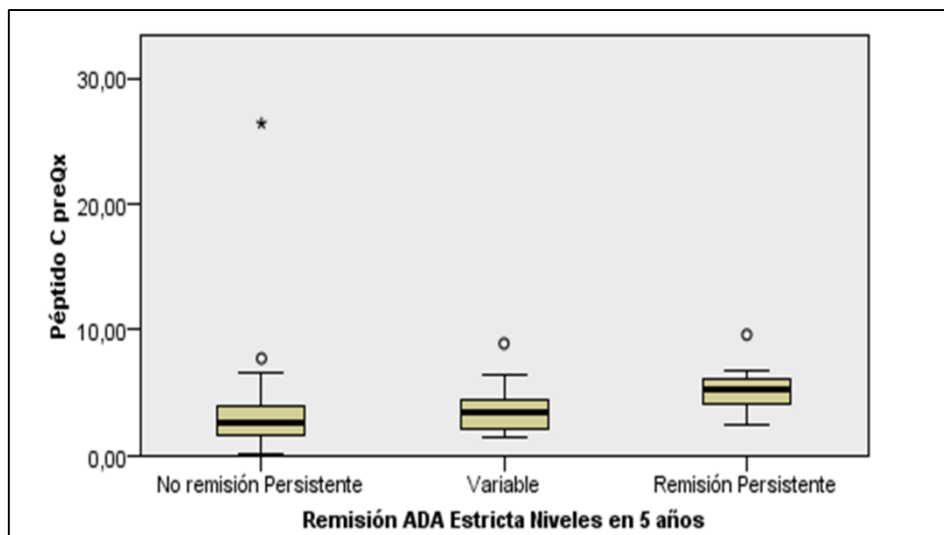


Figura 4.17: Asociación entre remisión y Péptido C (Prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes, $p = 0,003$)

4.6 Control glucémico

Otro parámetro evaluado en los cinco años de seguimiento ha sido el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de control glucémico recomendados por la ADA, con HbA1c inferiores a 7%, e incluso valores de HbA1c menores de 6,5%, con o sin tratamiento. Estos porcentajes se detallan por cada año en la tabla 4.14.

Inicialmente, un 56,7% de los pacientes presentaban $HbA1c < 7\%$ y, como puede apreciarse, del total de los pacientes (incluyendo tanto remisores como no remisores), más del 95% tiene un buen control glucémico al año de la cirugía, y se mantiene similar a los cinco años. El porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c inferior a 6,5% es algo menor, pero se mantiene cercana al 85% a los 5 años de la cirugía

Tabla 4.15: Porcentaje de pacientes con HbA1c inferior a 7% e inferior a 6,5%

	HbA1c < 7%	HbA1c < 6,5%
Precirugía	135 (56,7)	111 (46,6)
1 año postcirugía	206 (96,7)	195 (91,5)
2 años postcirugía	193 (96)	182 (90,5)
3 años postcirugía	175 (92,1)	165 (86,8)
4 años postcirugía	144 (94,1)	133 (86,9)
5 años postcirugía	116 (95,1)	103 (84,4)
N (%): Número (porcentaje)		

5 DISCUSIÓN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son dos enfermedades crónicas y de tendencia epidémica a nivel mundial, tanto en países industrializados como en vías de desarrollo. A nivel mundial se calcula que existen más de 1900 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales más de 600 millones son obesos¹, con las consecuencias que ello conlleva para la salud, en cuanto a comorbilidades y aumento de mortalidad⁶⁻⁹. También en España la prevalencia de obesidad está incrementándose, y según datos de 2012, un 39,4% de los adultos presentan sobrepeso y un 22,9% tiene un IMC en rango de obesidad⁵. La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, y la mayoría de los pacientes con DM2 presentan obesidad o sobrepeso. Según la IDF, en 2014 había 387 millones de personas con diabetes⁶³, y el número de personas con diabetes tipo 2 está aumentando en todos los países. En España, la prevalencia de diabetes es del 13.8% y casi el 30% de la población presenta alguna alteración en el metabolismo hidrocarbonado⁶⁴.

En las personas con obesidad, conseguir una pérdida de peso mantenida en el tiempo, con los beneficios que eso conlleva sobre las comorbilidades asociadas, es un objetivo difícil de alcanzar en la mayoría de las ocasiones, especialmente en obesidad mórbida, y con frecuencia se recupera el peso perdido¹⁵.

La cirugía bariátrica está considerada como el tratamiento más eficaz de la obesidad, logrando pérdidas de peso significativas y mantenidas a lo largo del tiempo^{16,101,102}, y logrando de esta manera una disminución de los factores de riesgo asociados a la obesidad^{17,98}, habiéndose observado incluso una reducción de los eventos y la mortalidad cardiovascular a largo plazo¹⁰⁰⁻¹⁰².

5.1 Evolución del peso tras cirugía bariátrica. Recuperación del peso

En este estudio se han incluido pacientes intervenidos de cirugía bariátrica entre 1998 y 2011, siguiendo las indicaciones de cirugía bariátrica existente en esos momentos⁷⁸. Por este motivo, los pacientes se remitían a cirugía principalmente buscando la pérdida de peso, por criterio de IMC, aunque ya teniendo en cuenta que las comorbilidades asociadas a la obesidad probablemente iban a mejorar.

En el primer año se observan una pérdida de peso, expresada como porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) (o porcentaje de exceso de IMC perdido) de $57,6\% \pm 20,2$ para

la gastroplastia vertical bandeada (GVB), $56,4\% \pm 21,1$ para la gastrectomía vertical (GV), $74,2\% \pm 21,0$ para el bypass gástrico (BPG) y $85,3\% \pm 22,8$ para la derivación biliopancreática (DBP). A los cinco años, se mantienen unas pérdidas de peso (PSP) en relación también con el peso precirugía de $64,0\% \pm 22,9$ para GVB, $67,9\% \pm 27,1$ para la GV, $66,9\% \pm 21,0$ para el BPG y $77,1\% \pm 24,8$ para la DBP. El aumento del PPP a los 5 años tras la GVB podría explicarse por las pérdidas de seguimiento en este grupo inicialmente reducido, y que los pacientes que mantienen el seguimiento tuvieran inicialmente una mayor pérdida de peso.

Aunque el análisis del peso según las diferentes técnicas quirúrgicas no es un objetivo de este estudio, sí puede apreciarse que las pérdidas de peso (expresadas como PSP) son similares a las descritas en la literatura: alrededor de un 68% en la gastroplastia^{16,125}, alrededor del 60% (entre 50 y hasta 64%) en la GV¹⁶⁴, entre el 57-77 % en BPG^{16,165}, alrededor del 68-70% en DBP a largo plazo^{90,166}

5.2 Control glucémico

La mejoría en el control glucémico tras la cirugía bariátrica ha sido uno de los hallazgos observados en el seguimiento postquirúrgico, y que ha suscitado un gran interés en los últimos años, como se infiere del creciente número de publicaciones en este tiempo. Estos resultados han hecho que la cirugía bariátrica se considere como una pieza más en el tratamiento de la diabetes en pacientes con obesidad en guías clínicas de las principales sociedades internacionales^{121,167} y nacionales¹⁰³.

Se ha recuperado el concepto de cirugía metabólica, cuyo objetivo principal no es tanto la pérdida de peso como el control de las enfermedades metabólicas en su conjunto, con la diabetes a la cabeza¹⁶⁸. Estos hallazgos han motivado la realización de cirugía metabólica en pacientes con IMC cada vez menores ($IMC < 35$), de manera que ha ido aumentando la evidencia de los buenos resultados en cuanto a control/remisión de comorbilidades en este grupo de pacientes^{111,112,114-116}, incluso con resultados similares a los logrados en pacientes con $IMC > 35$ ¹¹³.

En el presente estudio, todos los pacientes incluidos presentaban un $IMC > 35$ (con una media de $46,0 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$), siguiendo las indicaciones de cirugía bariátrica existentes en el momento de ser remitidos para la intervención.

Presentaban una HbA1c mediana precirugía de 6,7 (5,7-8,2)%, e inicialmente poco más de la mitad de los pacientes (un 56,7%) tenían un grado de control glucémico dentro del recomendado por la ADA con HbA1c < 7%⁷⁵. Independientemente de si se ha logrado o no la remisión de la diabetes, en el primer año postcirugía el 96,7% del total de pacientes presentaba HbA1c < 7%, y un 91,5% una HbA1c < 6,5%. A cinco años, se mantenían unas cifras algo menores: 95,1% de los pacientes con HbA1c < 7%, y 84,4% con HbA1c < 6,5%. Es decir, que a cinco años de la intervención, cerca del 95% de los pacientes presenta un control glucémico dentro de los objetivos recomendados por la ADA, con o sin tratamiento farmacológico. Aunque siempre se ponga el énfasis en la remisión, lo realmente importante de cara a prevenir las complicaciones derivadas de la diabetes es alcanzar un buen control glucémico⁶⁷⁻⁷⁴, y estos resultados reflejan que este objetivo puede lograrse con la cirugía bariátrica.

5.3 Remisión de diabetes tras cirugía bariátrica

En la literatura, son muy variables los porcentajes de remisión de diabetes alcanzados con la cirugía bariátrica, debido a la disparidad de criterios empleados para definir dicha remisión. En el metaanálisis publicado por Buchwald *et al*¹²⁵ en 2009 se encontraban unas tasas de remisión de diabetes del 78% para todas las técnicas quirúrgicas, y del 79,7% para la gastroplastia, del 80,3% para el BPG y hasta del 95% para la DPB, manteniéndose cifras similares también a partir de los dos años de la cirugía. Sin embargo, no existía una uniformidad de criterios de remisión, considerando en la mayoría de los estudios la normalización de la glucemia y la ausencia de tratamiento farmacológico para la diabetes, pero sin especificar datos bioquímicos. Otra limitación de este metaanálisis es la disparidad de las publicaciones y que era bajo el número de artículos con una calidad y un nivel de evidencia aceptables.

En 2009 la ADA publicó unos criterios de remisión elaborados por un comité de expertos¹²⁴, teniendo en cuenta las cifras de glucemia y HbA1c, sin tratamiento farmacológico¹²⁴. Ello ha aportado una referencia de uniformidad, pese a lo cual todavía no son los parámetros empleados en todas las publicaciones para definir la remisión de la diabetes.

En nuestro estudio hemos aplicado estos criterios de la ADA, encontrando unas tasas de remisión de un 50% en el primer año, que descienden hasta el 42% aproximadamente a los cinco años con los criterios de remisión estricta de la ADA, y de un 65% en el primer año y del 60% a los cinco años con los criterios de remisión parcial de la ADA.

Hemos querido también establecer una comparación con un criterio basado exclusivamente en la HbA1c (valor de normalidad $< 5,7\%$ o valor diagnóstico de diabetes $< 6,5\%$), por su mayor sencillez.

Al comparar los 4 criterios, se observa que con el criterio de remisión estricta de la ADA (criterio 1) las tasas de remisión son menores que con los otros tres, que son más homogéneas. Este resultado probablemente se deba a la influencia del valor de la glucemia plasmática basal, que puede oscilar y dar en ocasiones cifras por encima de 100 mg/dL, haciendo que no se cumplan de manera estricta los dos criterios necesarios para definir la remisión. Y, sin embargo, son especialmente similares los resultados al aplicar el criterio de remisión parcial de la ADA con el de HbA1c normal ($< 5,7\%$).

La aplicación de diferentes criterios puede explicar distintas tasas de remisión de diabetes. En un estudio publicado por Pournaras *et al*¹⁶¹, analizan de manera retrospectiva los datos de remisión en función de los criterios de remisión estricta de la ADA frente a otro comúnmente empleado: HbA1c $< 6\%$ sin tratamiento farmacológico en 209 pacientes. Con el criterio de la ADA, se obtenían unas tasas de remisión completa del 72% (40,6% tras BPG, 26% tras GV y 7% tras banda gástrica. Con la definición previa basada en HbA1c, la remisión tras el BPG fue del 57,5%.

De manera similar, Blackstone *et al*¹⁵² comparan retrospectivamente las tasas de remisión en una cohorte de 505 pacientes con diabetes a los 14 meses de ser intervenidos de BPG utilizando cinco criterios diferentes: glucemia en ayunas < 100 mg/dl, HbA1c $< 6\%$, HbA1c $< 5,7\%$, glucemia < 100 mg/dl y HbA1c $< 6\%$, y glucemia < 100 mg/dl y HbA1c $5,7\%$. Encontraron que las tasas de remisión varían entre 43,2% con el último criterio, el más estricto, hasta 59,4% con el primer criterio, el menos estricto.

Como se ha comentado, este estudio aporta datos de remisión de diabetes a largo plazo (cinco años). Una gran parte de las publicaciones hace referencia a 1-2 años postcirugía, que también coincide con el periodo de mayor pérdida de peso, lo cual puede influir

también en la remisión de la diabetes debido a la disminución de la resistencia insulínica y mejoría en la función de la célula beta que ello conlleva^{142–145}. Sin embargo, cada vez hay más estudios a largo plazo, e incluso ensayos clínicos aleatorizados y controlados con resultados a 3 y 5 años:

En el estudio STAMPEDE (*Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently*), donde se aleatorizaron a 150 pacientes a GV, BPG o tratamiento médico intensivo, se encontró que un año tras la cirugía se obtenía HbA1c < 6% en un 42% del grupo de BPG y 27% con GV¹³¹, y a los tres años¹³³ estos porcentajes eran del 35% para BPG y 20% para GV (y ninguno en el grupo control, en ningún momento).

En el estudio realizado por Mingrone *et al*¹³⁴ se aleatorizaron a 60 pacientes con diabetes tipo 2 de al menos 5 años de evolución a tratamiento quirúrgico (20 BPGYR 20 DBP) o a tratamiento médico con modificación del estilo de vida. Considerando remisión unas cifras de glucemia en ayunas < 100 mg/dl y HbA1c < 6,5%, observaron unas tasas de remisión a los dos años del 75% tras BPG y 95% tras DBP, frente a ninguna remisión en el grupo control. A los 5 años¹³⁵, eran del 37% en el grupo de BPG y de 63% en el grupo de DBP. En los dos grupos de cirugía, el porcentaje de pacientes con buen control glucémico (HbA1c < 6,5%), con o sin medicación, era mayor que en el grupo control (42% en BPG, 68% en DBP, frente al 27% del grupo control).

En el estudio más reciente, publicado por Courcoulas *et al*¹³⁷, se asignaron 69 pacientes a tratamiento quirúrgico con BPGYR o BGAL o a tratamiento no quirúrgico. Aplicaron los criterios de la ADA para evaluar las remisiones, encontrando tras el primer año, unas tasas de remisión parcial y completa del 50% y 17%, respectivamente, tras el BPG y de 27% y 23%, respectivamente, tras la BGAL. A los tres años¹⁶⁹, las tasas de remisión parcial y completa eran del 40% en el grupo de BPG y del 29% en el grupo de BGAL, sin observarse ninguna remisión en el grupo control.

Al igual que en estos estudios comentados, en nuestro estudio también se observa que existe una tendencia a que disminuyan las tasas de remisión conforme pasan los años (con los cuatro criterios empleados para estudiarla), pero a cinco años las cifras son similares a las publicadas en la literatura (alrededor del 40% con los criterios de remisión estricta de la ADA, y hacia el 60% con los criterios de remisión parcial de la ADA y de HbA1c).

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión según el tipo de cirugía realizada, lo cual, dado el diseño del estudio, tampoco era un objetivo. Una posible interpretación de este hallazgo es que la elección de la técnica quirúrgica no se realizó de manera aleatoria (como podría ser en caso de un estudio controlado y aleatorizado), sino en función de las características del paciente, considerando cuál podría ser la más adecuada para su situación particular.

5.4 Factores asociados con la remisión

En diferentes publicaciones sobre cirugía bariátrica, se ha observado la asociación entre algunos parámetros prequirúrgicos, tanto clínicos como analíticos, y unas probabilidades mayores o menores de remisión de la diabetes.

La mayoría de los estudios y algunos metaanálisis no encuentran asociación entre el IMC preoperatorio y la remisión de diabetes¹⁴⁹. Tampoco en el estudio sueco SOS¹⁰⁷ se vio asociación con el IMC preoperatorio, cuando agrupaban a los pacientes según la pérdida de peso tras la cirugía.

Un mayor tiempo de evolución de la diabetes se ha relacionado en múltiples publicaciones con menores probabilidades de remisión tras la cirugía^{148–150,152,153,170}. En un estudio se encontró una disminución significativa de la remisión si la evolución era superior a 10 años¹⁵⁴, y en otro estudio encontraron unas tasas de remisión del 95% si el tiempo de evolución era menor de 5 años, mientras que fue de 75% y 54% aquellos con una evolución de 6-10 años y de más de 10 años, respectivamente¹⁵⁵.

También el grado de control glucémico el grado de control glucémico previo a la cirugía se ha relacionado con las probabilidades de remisión de la diabetes, medido por HbA1c¹⁵³ o por glucemia en ayunas¹⁴⁸. En un estudio, los pacientes con HbA1c > 10% tenían tasas de remisión del 50%, comparada con un 77,3% en pacientes con HbA1c 6,5-7,9%¹⁵⁴.

Los niveles preoperatorios de péptido C más elevados se han asociado a mayores tasas de remisión¹⁴⁸; en un estudio, los valores de péptido C > 2,9 ng/ml eran un predictor de remisión independiente de otros factores¹⁵⁶.

También se ha encontrado asociación entre el tratamiento empleado para la diabetes antes de la cirugía y las tasas de remisión: el tratamiento con insulina se ha relacionado con menores tasas de remisión^{148,149,152,153,160}, así como el tratamiento dietético con mejores resultados¹⁵⁵.

Coincidiendo con lo descrito en estas publicaciones, en este estudio se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre la evolución de la remisión en los 5 años y los siguientes parámetros preoperatorios: peso, HbA1c, glucemia plasmática en ayunas, péptido C, tiempo de evolución de la diabetes y tratamiento previo de la diabetes. No se ha encontrado relación con el IMC precirugía, los valores de insulina plasmática ni HOMA; ni tampoco con el sexo ni el tipo de cirugía realizada.

De estas observaciones puede deducirse que los resultados esperados tras la cirugía bariátrica/metabólica no serán los mismos en todos los pacientes: las tasas de remisión son más altas cuando existe más reserva pancreática, es decir, en pacientes con menor evolución de la diabetes, más jóvenes (esta asociación no siempre se ha encontrado), con un mejor control previo y que no precisan insulina.

Estos resultados pueden llevar a cambiar los algoritmos de tratamiento de la diabetes, llevando a considerar la cirugía como una opción de tratamiento más temprana para lograr un mejor control glucémico (incluso la remisión) y una menor tasa de complicaciones micro y macrovasculares, así como una reducción en otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia y la hipertensión arterial, y no como un último escalón cuando han fallado todo los tratamientos médicos disponibles.

5.5 Limitaciones del estudio y futuras investigaciones

Al tratarse de un estudio retrospectivo, nos hemos encontrado con una serie de limitaciones a la hora de realizar la recogida de datos y los posteriores análisis. El principal ha sido la pérdida de pacientes a lo largo del seguimiento, la mayor parte de las ocasiones por causa desconocida. Al querer evaluar el seguimiento de manera anual, también ha habido ausencias de los pacientes que no asistieron a alguna revisión intermedia, lo cual también limita el número total de pacientes a analizar en cada año.

Otra limitación unida al carácter retrospectivo del estudio es la falta de un protocolo específico a la hora de remitir al paciente a cirugía, y en el seguimiento posterior, principalmente en cuanto a ciertos parámetros analíticos (como el péptido C, que no se solicita de manera sistemática, o al menos en los años iniciales que se han incluido en este estudio). Otros parámetros de los que no siempre se ha dispuesto de datos son los relacionados con las complicaciones microvasculares de la diabetes, como microalbuminuria y examen periódico del fondo de ojo. Esto probablemente sea debido a que, dada la mejoría del control glucémico tras la cirugía, pudiendo en muchos casos cesar el tratamiento farmacológico y alcanzando los pacientes valores glucémicos de normalidad, durante el seguimiento de los pacientes no se ha considerado preciso realizar estas pruebas.

Este estudio, aun con todas sus limitaciones, aporta datos sobre la remisión de diabetes en la práctica clínica diaria: realizando la elección de la técnica quirúrgica según las características de los pacientes, con las pérdidas de seguimiento o las ausencias a alguna revisión,..., y refleja los resultados que se pueden encontrar en la práctica diaria sobre la remisión y mejoría de la diabetes.

Para poder obtener conclusiones con mayor nivel de evidencia, sería conveniente realizar ensayos aleatorizados o, al menos, procurar un seguimiento prospectivo de los pacientes, protocolizando todas las pruebas a realizar durante el seguimiento, incluyendo también el control de las complicaciones microvasculares.

6 CONCLUSIONES

1. La remisión completa de la DM2 tras cirugía bariátrica, de acuerdo a los criterios de la ADA-2009, ha sido del 50,7 % al año de la intervención, disminuyendo progresivamente a lo largo de 5 años de seguimiento hasta el 42 % de los casos.
2. Basado en el criterio de HbA1c normal, las tasas de remisión son del 63,1% y 58,8 % a 1 y 5 años, respectivamente.
3. Aproximadamente 2/3 de los pacientes alcanzan una remisión parcial de la DM2, tanto de acuerdo a los criterios de la ADA-2009, como los basados en la HbA1c, en ausencia de tratamiento farmacológico.
4. Las mujeres tienen menores tasas de remisión de la DM2 con cualquier criterio de remisión empleado, aunque presentan unos porcentajes de sobrepeso perdido similares a los de los hombres.
5. Los pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales presentan unas tasas de remisión entre 2-3 superiores a los pacientes tratados con insulina para cualquier criterio de evaluación realizado.
6. De acuerdo a los criterios estrictos de evaluación de la ADA-2009, 1/3 de los pacientes presentan tasas de remisión persistentes a lo largo de los 5 años, otro 33 % se encuentran en la categoría de no remitores durante ese periodo, mientras que otro porcentaje similar presenta remisión intermitente durante los años de seguimiento. El porcentaje de pacientes en remisión intermitente se reduce a un 18 % con los otros criterios de evaluación.
7. Las variables relacionadas con un peor control metabólico previo/precirugía, como un mayor tiempo de evolución de la diabetes, el tratamiento previo con insulina, concentraciones más elevadas de glucemia basal y HbA1c y cifras más bajas de péptido C, se asocian con menores tasas de remisión persistente.
8. En el primer año postcirugía el 96,7% de los pacientes presentaba HbA1c < 7%, y al cabo de 5 años de seguimiento mantienen esa cifra un 95,1% % de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Obesidad y sobrepeso.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>. Accessed August 20, 2015.
2. Rubio M, Salas-Salvadó J, Barbany M. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007.
http://smhstar.org/archivos/080324Consenso_SEEDO2007.pdf.
3. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes.* 2011;36(2):286-294.
4. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc).* 2005;125(12):460-466.
5. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012;13(4):388-392.
6. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA.* 2003;289(1):76-79.
7. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2005;293(15):1861-1867.
8. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71-82.
9. Borrell LN, Samuel L. Body mass index categories and mortality risk in US adults: the effect of overweight and obesity on advancing death. *Am J Public Health.* 2014;104(3):512-519.
10. Bautista-Castaño I, Molina-Cabrillana J, Alberto Montoya-Alonso J, Serra-Majem L. Factores de riesgo cardiovascular en el sobrepeso y la obesidad. Variaciones tras tratamiento de pérdida ponderal. *Med Clin (Barc).* 2003;121(13):485-491.

11. Safer DJ. Diet, behavior modification, and exercise: a review of obesity treatments from a long-term perspective. *South Med J*. 1991;84(12):1470-1474.
12. Atkinson RL, Fuchs A, Pastors JG, Saunders JT. Combination of very-low-calorie diet and behavior modification in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(1 Suppl):199S - 202S.
13. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(10):941-947.
14. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(12):1437-1446.
15. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes*. 1989;13 Suppl 2:39-46.
16. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-1737.
17. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res*. 1999;7(5):477-484.
18. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169-2180.
19. Cline CD. Is Bariatric Surgery an Appropriate Treatment for Type 2 Diabetes? *Clin Diabetes*. 2013;31(3):99-103.
20. Pittas AG, Joseph N a., Greenberg AS. Adipocytokines and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):447-452.
21. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. [Obesity, adipogenesis and insulin resistance]. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(7):360-369.
22. Cersosimo E, Triplitt C, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. May 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>. Accessed August 20, 2015.

23. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med.* 2010;123(3 Suppl):S38-S48.
24. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-846.
25. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S64-S73.
26. Guilherme A, Virbasius J V, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367-377.
27. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-1935.
28. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes / Metab Rev.* 1998;14(4):263-283.
29. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(3):E578-E591.
30. Richardson DK, Kashyap S, Bajaj M, et al. Lipid infusion decreases the expression of nuclear encoded mitochondrial genes and increases the expression of extracellular matrix genes in human skeletal muscle. *J Biol Chem.* 2005;280(11):10290-10297.
31. Sparks LM, Xie H, Koza RA, et al. A high-fat diet coordinately downregulates genes required for mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle. *Diabetes.* 2005;54(7):1926-1933.
32. Turner N, Bruce CR, Beale SM, et al. Excess lipid availability increases mitochondrial fatty acid oxidative capacity in muscle: evidence against a role for reduced fatty acid oxidation in lipid-induced insulin resistance in rodents. *Diabetes.* 2007;56(8):2085-2092.
33. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* 2008;7(1):45-56.

34. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795.
35. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-871.
36. Stumvoll M, Tataranni PA, Bogardus C. The hyperbolic law--a 25-year perspective. *Diabetologia*. 2005;48(2):207-209.
37. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4047-4058.
38. Utzschneider KM, Prigeon RL, Carr DB, et al. Impact of Differences in Fasting Glucose and Glucose Tolerance on the Hyperbolic Relationship Between Insulin Sensitivity and Insulin Responses. *Diabetes Care*. 2006;29(2):356-362.
39. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Predominant role of reduced beta-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2003;46(9):1211-1219.
40. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-794.
41. Bagust A. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM*. 2003;96(4):281-288.
42. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(7):664-671.
43. Ross R, Janssen I, Dawson J, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res*. 2004;12(5):789-798.
44. Roberts CK. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol*. 2006;100(5):1657-1665.
45. Chu N V, Kong APS, Kim DD, et al. Differential effects of metformin and

- troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):542-549.
46. Akbar DH. Effect of metformin and sulfonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetics with metabolic syndrome. *Endocrine*. 2003;20(3):215-218.
47. Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance, and reduction by pioglitazone. *Diabetes*. 2005;54(8):2305-2313.
48. Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Pratipanawatr T, DeFronzo RA. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(6):783-789.
49. Oberbach A, Tönjes A, Klöting N, et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(4):577-585.
50. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1042-1047.
51. Schernthaner G-H, Kopp H-P, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Koppensteiner R, Schernthaner G. Soluble CD40L in patients with morbid obesity: significant reduction after bariatric surgery. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(6):395-401.
52. Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):316-322.
53. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of Lifestyle Education to Prevent Type 2 Diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2780-2786.
54. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
55. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2102-2107.

56. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes: One-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1374-1383.
57. Dutton GR, Lewis CE. The Look AHEAD Trial: Implications for Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus. *Prog Cardiovasc Dis*. 58(1):69-75.
58. Surveillance WHOD of ND. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999. <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040>. Accessed August 25, 2015.
59. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement_1):S8-S16.
60. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):481-486.
61. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17(9):961-969.
62. Diabetes Atlas | International Diabetes Federation. <https://www.idf.org/diabetesatlas>. Accessed August 20, 2015.
63. Key findings 2014 | International Diabetes Federation. <https://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014?language=es>. Accessed August 20, 2015.
64. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
65. American Diabetes Association. 9. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement_1):S58-S66.
66. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement_1):S49-S57.
67. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with

- macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
68. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
69. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
70. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103-117.
71. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-192.
72. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572..
73. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139.
74. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
75. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2015;38(Supplement_1):S33-S40.
76. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care*. 2015;38(6):140-149.
77. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2

- Suppl):615S - 619S.
78. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Española Obes.* 2004;4(223):249.
 79. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg.* 1982;117(5):701-706.
 80. Eckhout G V, Willbanks OL, Moore JT. Vertical ring gastroplasty for morbid obesity. Five year experience with 1,463 patients. *Am J Surg.* 1986;152(6):713-716.
 81. Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg.* 2004;14(9):1157-1164.
 82. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg.* 2009;19(12):1605-1611.
 83. O'Brien PE, MacDonald L, Anderson M, Brennan L, Brown WA. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: Fifteen-Year Follow-Up of Adjustable Gastric Banding and a Systematic Review of the Bariatric Surgical Literature. *Ann Surg.* 2013;257(1):87-94.
 84. Chapman A. Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: A systematic literature review. *Surgery.* 2004;135(3):326-351.
 85. Mittermair RP, Obermüller S, Perathoner A, Sieb M, Aigner F, Margreiter R. Results and Complications after Swedish Adjustable Gastric Banding—10 Years Experience. *Obes Surg.* 2009;19(12):1636-1641.
 86. Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med.* 2008;121(10):885-893.
 87. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013;23(4):427-436.
 88. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature. *South Med J.* 1983;76(10):1217-1221.
 89. Salmon PA. Gastroplasty with distal gastric bypass: a new and more successful

- weight loss operation for the morbidly obese. *Can J Surg*. 1988;31(2):111-113.
90. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini G. Laparoscopic standard biliopancreatic diversion: technique and preliminary results. *Obes Surg*. 2002;12(3):362-365.
91. Larrad-Jiménez A, Díaz-Guerra CS-C, de Cuadros Borrajo P, Lesmes IB, Esteban BM. Short-, mid- and long-term results of Larrad biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2007;17(2):202-210.
92. Resa JJ, Solano J, Fatás JA, et al. Laparoscopic Biliopancreatic Diversion: Technical Aspects and Results of our Protocol. *Obes Surg*. 2004;14(3):329-333.
93. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg*. 1998;8(3):267-282.
94. Sánchez-Pernaute A, Herrera MAR, Pérez-Aguirre ME, et al. Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). One to three-year follow-up. *Obes Surg*. 2010;20(12):1720-1726.
95. Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Pérez Aguirre E, Barabash A, Cabrerizo L, Torres A. Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy: metabolic improvement and weight loss in first 100 patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(5):731-735.
96. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25(10):1822-1832.
97. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007;142(4):621-632; discussion 632-635.
98. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-2693.
99. Carlsson LMS, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric Surgery and Prevention of Type 2 Diabetes in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2012;367(8):695-704.
100. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234.

101. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD003641.
102. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;8:CD003641.
103. Rubio MA, Monereo S, Lecube A, et al. [Joint Position Statement of the SEEN-SECO-SEEDO-SED Societies on metabolic surgery for type 2 diabetes mellitus"]. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(10):547-548.
104. Rubino F, R'bib SL, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(2):102-109..
105. Pok E-H. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14315.
106. Sjöholm K, Anveden A, Peltonen M, et al. Evaluation of current eligibility criteria for bariatric surgery: diabetes prevention and risk factor changes in the Swedish obese subjects (SOS) study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1335-1340.
107. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 2015;58(7):1448-1453.
108. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307(1):56-65.
109. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):653-662.
110. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-752.
111. Maiz C, Alvarado J, Quezada N, Salinas J, Funke R, Boza C. Bariatric surgery in 1119 patients with preoperative body mass index<35 (kg/m2): results at 1 year. *Surg Obes Relat Dis*. March 2015. doi:10.1016/j.soard.2015.03.012.
112. Xu L, Yin J, Mikami DJ, Portenier DD, Zhou X, Mao Z. Effectiveness of

- laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on obese class I type 2 diabetes mellitus patients. *Surg Obes Relat Dis*. February 2015.
113. Lee W-J, Wang W, Lee Y-C, Huang M-T, Ser K-H, Chen J-C. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m². *J Gastrointest Surg*. 2008;12(5):945-952.
 114. Reis CEG, Alvarez-Leite JJ, Bressan J, Alfenas RC. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index <35 kg/m²: a literature review. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(4):365-372.
 115. Li Q, Chen L, Yang Z, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m². *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(3):262-270.
 116. Villamizar N, Pryor AD. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of metabolic surgery in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Obes*. 2011;2011:790683.
 117. O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(9):625-633.
 118. O'Brien PE, Brennan L, Laurie C, Brown W. Intensive medical weight loss or laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of mild to moderate obesity: long-term follow-up of a prospective randomised trial. *Obes Surg*. 2013;23(9):1345-1353.
 119. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(3):316-323.
 120. Lee W-J, Chong K, Ser K-H, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2011;146(2):143-148.
 121. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6):628-642.
 122. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222(3):339-350; discussion 350-352.

123. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg.* 1998;227(5):637-643; discussion 643-644.
124. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32(11):2133-2135.
125. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-256.e5.
126. Lee W-J, Chong K, Lin Y-H, Wei J-H, Chen S-C. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus single anastomosis (mini-) gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus: 5-year results of a randomized trial and study of incretin effect. *Obes Surg.* 2014;24(9):1552-1562.
127. Pinheiro JS, Schiavon CA, Pereira PB, Correa JL, Noujaim P, Cohen R. Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 4(4):521-525; discussion 526-527.
128. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg.* 2010;252(6):966-971.
129. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008;18(9):1077-1082.
130. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2014;24(3):437-455.
131. Kashyap SR, Bhatt DL, Schauer PR. Bariatric surgery vs. advanced practice medical management in the treatment of type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently trial (STAMPEDE). *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(5):452-454.
132. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567-1576.
133. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive

- medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014;370(21):2002-2013.
134. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1577-1585.
 135. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9997):964-973.
 136. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(21):2240-2249.
 137. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014;149(7):707-715.
 138. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(3):254-259.
 139. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA.* 2014;311(22):2297-2304.
 140. Iaconelli A, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Effects of bilio-pancreatic diversion on diabetic complications: a 10-year follow-up. *Diabetes Care.* 2011;34(3):561-567.
 141. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, et al. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):E1372-E1379.
 142. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):152-164.
 143. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The Mechanism of Diabetes Control After Gastrointestinal Bypass Surgery Reveals a Role of the Proximal Small

- Intestine in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Ann Surg.* 2006;244(5):741-749.
144. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology.* 2009;150(6):2518-2525.
 145. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4391-4399.
 146. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1623-1630.
 147. Singh AK, Singh R, Kota SK. Bariatric surgery and diabetes remission: Who would have thought it? *Indian J Endocrinol Metab.* 19(5):563-576.
 148. Ramos-Levi AM, Matia P, Cabrerizo L, et al. Statistical models to predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *J Diabetes.* 2014;6(5):472-477.
 149. Wang G-F, Yan Y-X, Xu N, et al. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg.* 2015;25(2):199-208.
 150. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(2 Suppl):582S - 585S.
 151. Andrade-Silva SG, Caranti DA, Sallet JA, Leal LPFF, Leal AJF, Dâmaso AR. Age and gender may influence the results of Roux-en-Y gastric bypass? Metabolic syndrome parameters. *Arq Gastroenterol.* 51(3):171-179.
 152. Blackstone R, Bunt JC, Cortés MC, Sugerman HJ. Type 2 diabetes after gastric bypass: remission in five models using HbA1c, fasting blood glucose, and medication status. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(5):548-555.
 153. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, et al. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg.* 2012;256(6):1023-1029.
 154. Hall TC, Pellen MGC, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting

- remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg*. 2010;20(9):1245-1250.
155. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003;238(4):467-484; discussion 84-85.
156. Dixon JB, Chuang L-M, Chong K, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(1):20-26.
157. Ramos-Leví AM, Matía P, Cabrerizo L, et al. C-peptide levels predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *Nutr Hosp*. 28(5):1599-1603.
158. Schernthaner G, Brix JM, Kopp H-P, Schernthaner GH. Cure of type 2 diabetes by metabolic surgery? A critical analysis of the evidence in 2010. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S355-S360.
159. Ganguly S, Tan HC, Lee PC, Tham KW. Metabolic bariatric surgery and type 2 diabetes mellitus: an endocrinologist's perspective. *J Biomed Res*. 2015;29(2):105-111.
160. Still CD, Wood GC, Benotti P, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):38-45.
161. Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg*. 2012;99(1):100-103.
162. Ramos-Levi A, Sanchez-Pernaute A, Matia P, et al. Diagnosis of diabetes remission after bariatric surgery may be jeopardized by remission criteria and previous hypoglycemic treatment. *Obes Surg*. 2013;23(10):1520-1526.
163. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 6(3):249-253.
164. Hoogerboord M, Wiebe S, Klassen D, Ransom T, Lawlor D, Ellsmere J. Laparoscopic sleeve gastrectomy: perioperative outcomes, weight loss and impact on type 2 diabetes mellitus over 2 years. *Can J Surg*. 2014;57(2):101-105.

165. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg.* 2000;10(3):233-239.
166. Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The biliopancreatic diversion with the duodenal switch: results beyond 10 years. *Obes Surg.* 2005;15(3):408-416.
167. American Diabetes Association. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2015;38(Supplement_1):S41-S48.
168. Rubino F, Shukla A, Pomp A, Moreira M, Ahn SM, Dakin G. Bariatric, metabolic, and diabetes surgery: what's in a name? *Ann Surg.* 2014;259(1):117-122.
169. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* July 2015.
170. Abbatini F, Rizzello M, Casella G, et al. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Surg Endosc.* 2010;24(5):1005-1010.